

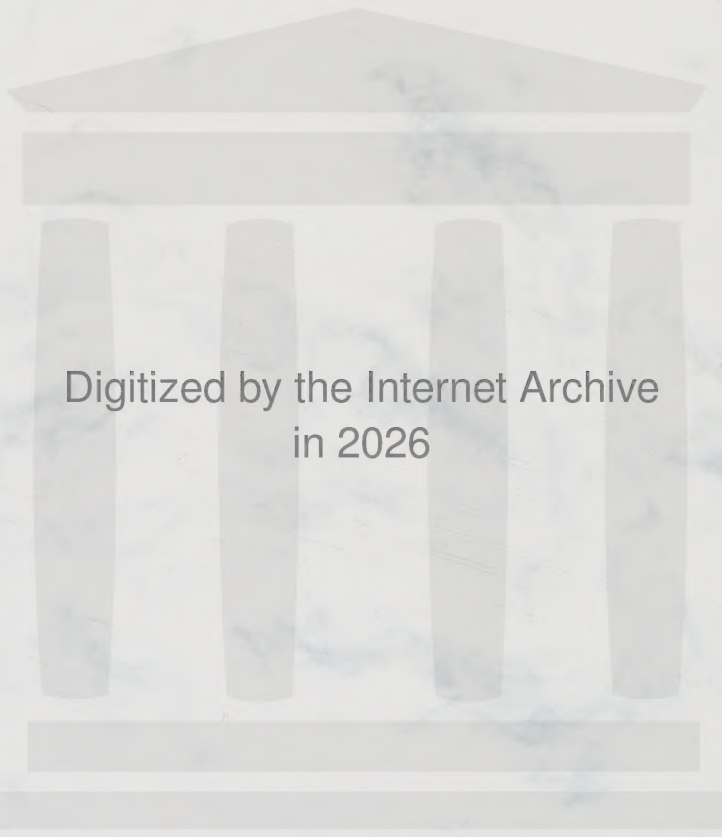
Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle
Pathologie der Bundeswehr, Mainz
Leiter: Prof. Dr. med. H. G. Fassbender

Nierenuntersuchungen bei juveniler chronischer Polyarthrit

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Hans-Peter Rapp
aus Karlsruhe

Mainz 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554427_0034

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle
Pathologie der Bundeswehr, Mainz
Leiter: Prof. Dr. med. H.G. Fassbender

Nierenuntersuchungen
bei juveniler chronischer Polyarthrititis

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Hans-Peter Rapp
aus Karlsruhe

Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. R. Wolf

Referent: Professor Dr. H.G. Fassbender

Korreferent: Professor Dr. H. Bredt

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	1 - 21
B. Fragestellung	22
C. Untersuchungsmaterial	22
D. Kasuistik	23 - 51
E. Untersuchungsergebnisse	52 - 58
F. Diskussion	59 - 62
G. Zusammenfassung	63 - 64
H. Anhang	65 - 74
I. Lebenslauf	75

A. Einleitung

Die chronische Polyarthrititis (c.P.), im anglo-amerikanischen Schrifttum auch rheumatoide Arthritis genannt, ist nach dem heutigen Stand unseres Wissens eine Systemerkrankung des mesodermalen Gewebes. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch den entzündlichen Befall der Gelenke. Der Gelenkprozeß steht sowohl klinisch als auch anatomisch im Vordergrund. Daneben treten aber auch nekrotisierende Prozesse in Sehne, Gelenkkapsel, Herzmuskel, Arterienwand, Dura und Lunge auf.

Die Niere ist im allgemeinen in dieses Krankheitsbild nicht miteinbezogen.

Die c.P. ist eine Erkrankung des mittleren Lebensalters. Sie beginnt vorwiegend mit dem 35. bis 40. Lebensjahr und bevorzugt Frauen im Verhältnis 4 : 1.

Man könnte dabei jedoch vergessen, daß die chronische Polyarthrititis und ihre Variante, das Still-Syndrom, bereits in sehr frühen Kindheitsjahren auftreten können. Die Krankheit kann bereits schon um das erste Lebensjahr beginnen.

Daraus ergibt sich, daß die c.P. zwei Manifestationsschwerpunkte zeigt, und zwar:

1. überwiegend im Erwachsenenalter,
2. wesentlich seltener im Kindesalter.

Beides verhält sich zueinander wie 16 : 1.

Es liegt das Material von 18 obduzierten Kindern vor, die an einer kindlichen Form der c.P. verstarben.

Dabei fiel auf, daß in vielen Fällen die Niere in unterschiedlicher Weise verändert war.

Es soll deshalb Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, die Bedeutung der Nierenveränderungen im Rahmen der kindlichen c.P. zu klären.

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. med. H.G. Fassbender für das gestellte Thema und die vielen wertvollen Ratschläge besonders herzlich gedankt.

**Chronologische Übersicht über den Stand
klinischer und pathologischer Beobachtun-
gen von Nierenveränderungen bei rheuma-
toider Arthritis.**

R. B. Portis 1938

Bei dem Untersuchungsmaterial von 2 verstorbenen Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis waren in beiden Fällen die Nieren amyloidbefallen. Nach Portis sind in der Literatur 12 weitere kindliche Obduktionsfälle mit juveniler rheumatoider Arthritis bekannt. Dabei wurde bei 5 Kindern postmortal eine Amyloidose festgestellt. In 3 dieser 5 Fälle waren die Nieren amyloidbefallen.

A. H. Imrie, A.C. Aitkenhead 1939

Es wird der Krankheitsverlauf eines Mädchens mit juveniler rheumatoider Arthritis beschrieben, das im Alter von 12 Jahren verstarb. Bei der postmortalen Untersuchung fanden sich in den Nieren, in der Leber und Milz Amyloidablagerungen.

D.L. Fingermaun,

F.C. Andrus 1942 - 1943

Bei postmortalen Untersuchungen von 61 Patienten mit rheumatoider Arthritis fand sich 13 mal eine Amyloidose und 8 mal eine Glomerulitis. In 9 der 13 Amyloidfälle waren die Nieren mitbeteiligt. Die Glomerulitis wird als integrierender Prozeß der Grunderkrankung angesehen.

G. A. Bennet 1943

konnte bei keinem der 48 verstorbenen Patienten mit rheumatoider Arthritis eine Amyloidose feststellen.

A. H. Baggenstoss,
E. F. Rosenberg 1943

Bei dem Untersuchungsmaterial von 30 verstorbenen Patienten mit c.P. stellte man 19 mal eine Glomerulitis, 3 mal eine subakute, eitrige Pyelonephritis und einmal eine chronische, nicht eitrige Pyelonephritis fest. In 2 Fällen waren die Glomerula Sitz von Amyloidablagerungen. Eine Nephrolothiasis mit akuter Pyelitis und ein Aneurysma der rechten Nierenarterie, das zu einer Thrombose und einem Niereninfarkt führte, stellte man einmal fest. In drei Fällen waren primär die Nierenerkrankungen Todesursache (Pyelonephritis: 2 Fälle, Nierenamyloidose: 1 Fall). Nach Meinung der Autoren besteht die Möglichkeit, daß eine Glomerulitis ein für die c.P. spezifischer Prozeß ist.

D. Young, J.B. Schwedel 1944

Bei 33 verstorbenen Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis wurden eine akute diffuse Glomerulonephritis, eine akute Nephritis, eine diffuse Nephritis, eine Pyelonephritis und Niereninfarkte je einmal festgestellt. In 2 der 5 Amyloidfälle waren die Nieren mitbeteiligt.

J. A. Coss, R.H. Boots 1946

56 Kinder mit juveniler rheumatoider Arthritis wurden klinisch untersucht. Zwei Kinder, die an den Folgen der rheumatischen Erkrankung verstarben, wurden obduziert. Dabei wurde in einem Fall durch histologische Untersuchungen eine Nierenamyloidose festgestellt.

A. R. Rich 1946/47

Nach Meinung des Autors fehlen signifikante Nierenveränderungen sowohl beim rheumatischen Fieber als auch bei der c.P. im Gegensatz zum Lupus Erythematoses.

P. N. Unger, M. Zuckerbrod,

G. J. Beck, J. U. Steele, 1948

Bei postmortalen Untersuchungen von 58 Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde 4 mal eine renale Amyloidose und einmal eine akute Pyelonephritis festgestellt. Ein offensichtlicher Unterschied in Dauer oder Schwere der rheumatoiden Arthritis mit oder ohne Amyloidose bestand nicht. Bei klinischen Untersuchungen von 56 Patienten mit rheumatoider Arthritis stellte man mit Hilfe des Kongorotestest nach Taran und Ebstein in 6 Fällen eine Amyloidose fest.

J. R. Armstrong 1951

Bei der postmortalen Untersuchung eines 14jährigen Jungen mit juveniler rheumatoider Arthritis beobachtete man Amyloidveränderungen in der Leber, den Nieren, Nebennieren und Lymphknoten.

J. A. James, F.B. Bolton 1951

Es wird der Krankheitsverlauf eines Jungen mit juveniler rheumatoider Arthritis beschrieben, der im Alter von etwa $4 \frac{1}{2}$ Jahren verstarb. Bei der post-

mortalen Untersuchung fanden sich Amyloidablagerungen in der Milz und in den Nieren.

S. Cobb, F. Anderson,
W. Bauer, 1953

Bei 130 Patienten mit rheumatoider Arthritis war in 4 Fällen eine renale Amyloidose, in 2 Fällen eine Nephrolothiasis und in 5 Fällen eine Glomerulonephritis Todesursache. Am häufigsten starben die Patienten an den Folgen einer Infektion (25 %). Nierenerkrankungen waren die zweithäufigste Todesursache.

J. Ball 1954

Bei 5 verstorbenen Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis fand sich in 4 Fällen eine Periarteriitis nodosa unter anderem in den Nieren.

G. Teilum, A. Lindahl 1954

Bei dem autopsischen Untersuchungsmaterial von 25 Erwachsenen mit c.P. und zwei Erwachsenen mit c.P. und Ankylosis spondylitis fand man in 17 Fällen (61 %) eine Amyloidose. Es wird vermerkt, daß bei 14 der 17 Amyloidfälle die Nieren amyloidbefallen sind. Eine Urämie war in 25 % aller Fälle Todesursache. Nach Ansicht der Autoren stellt die Amyloidose die morphologische Phase jener Zellen des Mesenchyms und im besonderen des R.E.S. dar, die infolge eines längerdauernden Stresses abnormes zytoplasmatisches Protein synthetisieren. Bei der Entwicklung einer Amyloidose kommt nach Teilum und Lin-

dahl den Nebennierenrindenhormonen und der Ascorbinsäure eine wesentliche Bedeutung zu.

P. Gedda 1955

Bei dem Untersuchungsmaterial von 45 verstorbenen Patienten mit c.P. wurde 11 mal eine renale Amyloidose konstatiert. Sieben dieser 11 Fälle hatten eine Amyloidschrumpfniere. Während 9 Patienten an einer Urämie als Folge einer Nierenamyloidose verstarben, war in 2 Fällen eine sekundäre Pyelonephritis Todesursache. Es wird festgestellt, daß am häufigsten die Patienten an den Folgen einer Infektion (31 %) verstarben. Die zweithäufigste Todesursache waren Nierenerkrankungen (21 %).

G.R. Fearnley, R. Lackner 1955

Bei klinischen Untersuchungen hatten 8 von 183 Patienten mit c.P. eine Amyloidose, deren Hinweis stets eine Albuminurie war. Nach Meinung der Autoren müssen Kliniker stets eine Amyloidose bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in Erwägung ziehen, sobald eine ständige Albuminurie auftritt.

G.A.K. Missen, J.D. Taylor 1956

Bei 47 verstorbenen Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis wurde 8 mal eine Nierenamyloidose festgestellt. Bei zwei Patienten entwickelte sich eine Amyloidschrumpfniere. In 4 Fällen führte eine Urämie zum Exitus letalis. Ein bemerkenswerter Unterschied

zwischen den Gruppen mit oder ohne Amyloidose im Alter bei Todeseintritt, in Geschlecht und Dauer der rheumatoiden Arthritis konnte nicht festgestellt werden.

R. J. G. Sinclair,
B. Cruickshank 1956

Bei 16 verstorbenen Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis fand sich einmal eine Glomerulitis und 4 mal eine Amyloidose unter anderem in den Nieren.

G. Edström, P.O. Gedda 1957

90 Kinder mit rheumatoider Arthritis wurden klinisch untersucht. Bei 6 Kindern fanden sich transitorische nephritische Symptome mit entsprechendem Eiweiß- und Urinsedimentbefund. In 3 Fällen traten diese Symptome während der Goldtherapie auf. Es konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Goldtherapie und den transitorischen nephritischen Symptomen besteht. Bei einem Kind führte eine Urämie auf der Basis einer Amyloidnephrose zum Exitus letalis. Postmortal zeigten sich starke Amyloidablagerungen in den Nieren.

B. Raszeja - Wanic,
K. Jasiński 1957

Aufgrund ihrer klinischen Erfahrungen sehen die Autoren eine ACTH - oder eine Glucocorticoidtherapie bei c.P.-Patienten mit einer Amyloidnephrose als kontraindiziert an.

C. H. H. Slocumb, H.F. Polley,
L. E. Ward, P.S. Hench 1957

In einer großen klinischen Übersicht über Cortison-behandelte und -unbehandelte c.P.-Patienten vermerkten die Autoren in einer Gruppe von 128 c.P.-Kranken mit klinischen Hypercortisonismus in 20 % und unter 105 Patienten ohne jede Hormonbehandlung in 30 % klinische Symptome einer Nierenerkrankung.

R. A. Parkins,
E. G. L. Bywaters 1959

Bei zwei c.P.-Patienten sprachen klinische Zeichen für einen Rückgang einer renalen Amyloidose. Durch nierenbiopsische Untersuchungen konnte keine Reabsorption des Amyloid festgestellt werden.

A.W.S. Sørensen 1960

Bei der Überprüfung der Nierenfunktion von 153 c.P.-Fällen und einer Kontrollgruppe mit Hilfe endogener Kreatinin - Clearance - Teste stellt Sørensen fest, daß die Herabsetzung der Nierenfunktion ein Teil der rheumatischen Krankheit selbst ist. Arzneimittel (Gold, Phenylbutazone, Corticosteroide, ACTH und Phenacetin) haben nur eine untergeordnete Bedeutung bei der Herabsetzung der Nierenfunktion bei chronischem Gelenkrheumatismus.

T. B. Bayles, J.M. Corson,
D. E. Holdsworth 1961

Bei 80 verstorbenen Patienten mit rheumatoider

Arthritis wurde in 11 Fällen eine sekundäre Amyloidose mit Nierenbeteiligung festgestellt. In 4 von 11 Fällen führte eine Urämie zum Exitus letalis. Bei 10 Obduktionsfällen mit juveniler rheumatoider Arthritis waren in 5 der 6 Amyloidfälle die Nieren mitbeteiligt. Bei 4 Patienten war eine Urämie als Folge der Amyloidose die primäre Todesursache.

E. Clausen, J. Pedersen 1961

Bei dem Untersuchungsmaterial von 39 verstorbenen Patienten mit c.P. (1951 - 1956) wurde in 3 Fällen Nierenpapillennekrosen festgestellt. Klinischen Berichten zufolge nahmen diese Patienten hohe Analgetikadosen ein.

In den Jahren 1957 - 1961 wurden von 41 verstorbenen Patienten mit c.P. in 15 Fällen Nierenpapillennekrosen festgestellt. Alle Patienten mit Nierenpapillennekrosen hatten eine Urämie. Die Autoren verweisen auf einen nachweislich steigenden Analgetikaverbrauch in den letzten Jahren. Bei dem gesamten Untersuchungsmaterial fand sich 4 mal eine renale Amyloidose ohne Papillennekrosen. Bei fast allen Verstorbenen beobachtete man starke pyelonephritische Veränderungen.

W. M. Kelsey 1961

sah bei keinem seiner 46 an juveniler rheumatoider Arthritis erkrankten Kinder klinisch nephritische Symptome.

B. E. Schlesinger, C.C. Forsyth,
R. H. R. White, J. M. Smellie,
C. E. Stroud 1961

Bei einem Untersuchungsmaterial von 100 Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis, die seit Beginn ihrer im Kindesalter auftretenden Erkrankung während einer Zeitspanne bis zu 15 Jahren beobachtet worden sind, fand sich in einem Fall eine Amyloidose, die durch eine positive Kongorotprobe und durch eine biopsische Untersuchung festgestellt worden war. 6 Jahre später ergab die biopsische Untersuchung dieses Kindes keinen Hinweis mehr für eine Amyloidose.

A. W. S. Sørensen 1961

Bei 265 Patienten mit rheumatoider Arthritis und einer Kontrollgruppe von 515 Patienten mit anderen Erkrankungen wurden 3-tägige endogene Kreatinin-Clearance-Teste durchgeführt.

Weder in der Kontrollgruppe noch in der Gruppe jener Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde eine Reduktion der Nierenfunktion durch Phenacetin verursacht. Nach Sørensen scheint Phenacetin auch nicht eine schon verminderte Nierenfunktion weiter herabzusetzen.

D. L. Gardner 1962

vermerkt, daß Glucocorticoide anscheinend keinen

Einfluß auf die Entwicklung einer Amyloidose bei rheumatoider Arthritis haben.

V. E. Pollak, C.L. Pirani,
J. E. Steck, R. M. Kark 1962

41 c.P.-Patienten wurden durch Nierenbiopsie und Nierenfunktionsprüfungen untersucht. Eine Arterio-Arteriolo-sklerose oder eine Nephrosklerose wurden 14 mal, eine Amyloidose 4 mal und eine "Lupus-nephritis" wurde 2 mal festgestellt. Bei 13 Patienten trat eine Proteinurie auf (3 Fälle ohne pathologischen Nierenbefund, 4 Fälle mit Gefäßveränderungen sowie alle Amyloid-und Lupusnephritisfälle). Die Nierenfunktionsteste waren bei fast allen Patienten im Normbereich. Bei den histologischen Untersuchungen konnte keine nephrotoxische Wirkung der Goldsalze festgestellt werden.

E. Allander, H. Bucht,
O. Lövgren, B. Wehle 1963

Selektive Studien der Nierenfunktion bei 24 Erwachsenen mit chronischem Gelenkrheumatismus wurden durchgeführt. Die Untersuchung gab keine Hinweise für die Annahme, daß die festgestellten Verletzungen durch Mißbrauch von Acetylphenetidin verursacht worden sind. Das Ergebnis zeigt, daß die Nierenverletzungen bei chronischem Gelenkrheumatismus in einigen Fällen durch eine mehr oder minder entwickelte Amyloidose verursacht werden konnten.

A. W.S. Sørensen 1963

Zwischen der durch Clearance ausgedrückten Nierenfunktion und dem gesamten Drogenverbrauch (Acetyphenetidin-, Phenylbutazone-, Goldsalzen- und Corticosteroidtherapie) bei c.P.-Patienten wurde kein Zusammenhang festgestellt. Eine geringe Nierenfunktion scheint unabhängig von der medizinischen Behandlung mit der Krankheit selbst verbunden zu sein.

J. Schulze-Rhonhof,

G. Kölle 1964

Die Autoren stellen fest, daß bei aktiven Formen der juvenilen rheumatoiden Arthritis oft renale Permeabilitätsstörungen mit Mikrohämaturien ohne Therapieeinfluß bestehen. Berücksichtigt man nach Schulze-Rhonhof und Kölle, daß eine therapiebedingte Hämaturie nur dann angenommen werden darf, wenn vorher keine bestand oder eine initiale Mikrohämaturie sich deutlich verschlechterte, dann sind fast in 1/3 der untersuchten Fälle Hämaturien als Nebenwirkung von langfristiger Phenylbutazontherapie festzustellen. Dabei handelt es sich jedoch um unbedeutende Mikrohämaturien, deren Auftreten von der Dosis der Phenylbutazone unabhängig ist.

J.F. Lindbjerg 1964

Bei einem klinischen Untersuchungsmaterial von 75 Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis, die seit ihrer im Kindesalter auftretenden Erkrankung während einer Zeitspanne von durchschnittlich 10,6

Jahren beobachtet worden sind, wurde in 3 Fällen eine Amyloidnephrose festgestellt, an deren Folgen die Patienten verstarben.

H. Kuhlmann, W. Eger,
R. Stöckle, 1964

67 c.P.-Patienten im Alter von 20 bis 65 Jahren wurden nierenbiotisch untersucht. Die histologische Auswertung ergab neben unabhängig von einer chronischen Polyarthritiden bestehenden Nierengewebsveränderung wie Arterio-, Arteriolo- und Marksklerose nur in einem Fall eine ausgeprägte Amyloidschrumpfnieren. In 4 Fällen fanden sich unspezifische Nierengewebsveränderungen mit Verbreiterung, mäßiger Hyalinisierung der Glomerula, die keine Metachromasie erkennen ließen. Nach Meinung der Autoren ist die Ätiologie der sekundären Amyloidose ungeklärt. Es müßten jedoch einige charakteristische Faktoren zusammentreffen, um die Entwicklung einer sekundären Amyloidose bei c.P. zu ermöglichen. Hierbei könne die Ausbildung eines hohen Schweregrades des rheumatischen Gelenkleidens, eine durch Dysproteinämie gekennzeichnete allergische Gewebsreaktion mit Anstieg der α_2 Globuline von wesentlicher Bedeutung sein. Einen fördernden Einfluß der Glucocorticoide auf die Entwicklung einer Amyloidose konnten die Autoren in ihrem Krankengut nicht nachweisen.

C. Brun, T.S. Olsen, T. Raaschau,
A. W. S. Sørensen 1965

32 an c.P. erkrankte Erwachsene im Alter von 32 - 82

Jahren wurden nierenbiptisch untersucht. Eine Amyloidose wurde 4 mal, eine Arteriosklerose 6 mal, eine Glomerulitis und eine membranöse Glomerulonephritis wurde je einmal beobachtet. Bei einem Vergleich der Zellkernzahlen der Glomerula pro Flächeneinheit zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und den c.P.-Patienten, bei denen die Glomerula nicht sklerosiert waren, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei den c.P.-Fällen waren die Zellkerne lediglich unregelmäßiger verteilt.

J. C. Lee, M. Dushkin,
E. J. Eyring, E.P. Englemann,
J. Hopper, 1965

Bei 3 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis trat eine Proteinurie nach einer Goldtherapie auf. Die licht- und elektronenmikroskopische Auswertung der nierenbiptischen Untersuchung dieser Patienten ergab einmal eine Lipoidnephrose und 2 mal eine membranöse Glomerulonephritis. In einem Fall entwickelte sich ein nephrotisches Syndrom. Die Autoren nehmen an, daß die pathologischen Nierenveränderungen auf die Goldtherapie zurückzuführen sind.

K. Rostropowicz - Denisiewicz,
T. Wagner, E. Malyk 1965

Bei 2 Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis wurde in beiden Fällen eine Amyloidose durch nierenbiptische Untersuchungen festgestellt. Aufgrund ihrer Untersuchungen nehmen die Autoren eher einen

Zusammenhang zwischen der Stärke der rheumatischen Erkrankung und dem Auftreten einer Amyloidose als zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Auftreten einer Amyloidose an.

A. A. H. Lawson,
N. Maclean 1966

Bei dem autoptischen Untersuchungsmaterial von 61 Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde in 29 Fällen (5 Männer, 24 Frauen) eine nicht-obstruktive Pyelonephritis festgestellt. Eine membranöse Glomerulonephritis wurde einmal festgestellt. In zwei Fällen fand man eine Glomerulitis, die als eine unspezifische Nierenveränderung angesehen wird. In 10 Fällen waren die Nieren amyloidbefallen. Eine Arterio-Arteriolsklerose wurde 4 mal, eine Polyarteriitis nodosa und eine arteriosklerotische Nephrosklerose wurden je einmal beobachtet. In einem Fall führte eine maligne Hypertonie zu Gefäßveränderungen der Nieren. Die Zahl der nicht obstruktiven Pyelonephritiden war bei jenen Patienten, die Phenacetin erhielten, signifikant höher. Nierenpapillennekrosen traten seltener, eine Amyloidose trat häufiger bei Patienten mit Glucocorticoidtherapie auf. Ein Einfluß der Phenylbutazontherapie auf die Zahl signifikanter Nierenerkrankungen war nicht evident.

Iv. Wassilev 1966

Bei der postmortalen Untersuchung eines Kindes mit juveniler rheumatoider Arthritis fand sich eine

Amyloidnephrose. Eine Urämie führte zum Exitus letalis. Die Entwicklung einer Amyloidnephrose ist nach Wassilev der gesetzmäßige Abschluß der rheumatoiden Arthritis, eines autoimmunen Prozesses, dessen morphologischer Ausdruck die Hyperplasie der lymphoiden Elemente und vor allem der Plasmazellmetaplasie ist.

L. Auquier, J. B. Paolaggie,
M. Boasson 1967

Bei 108 Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis wurden eine transitorische Proteinurie und eine Hämaturie je 3 mal und eine Amyloidose 1 mal festgestellt.

H. G. Fassbender 1967

Bei dem Untersuchungsmaterial von 9 verstorbenen Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis wurde 5 mal eine renale Amyloidose festgestellt. In zwei der 5 Amyloidfälle entwickelte sich eine Amyloidschrumpfniere, in einem Fall eine Amyloidschrumpfniere bei leicht hypotonem Blutdruck. In 3 Amyloidfällen beobachtete man eine interstitielle Nephritis, die sich als interkurrierender Prozeß einer amyloidgeschädigten Niere aufgepropft hatte.

Des weiteren wurden in den amyloidfreien Fällen eine interstitielle Nephritis einmal, herdförmige Glomerulauntergänge mit Kapselverdickung zweimal und eine Arteriennekrose u.a. in den Nieren einmal beobachtet. Es wird festgestellt, daß die Amyloidentstehung im pathogenetischen Charakter der c.P. verankert und

keine Therapiefolge ist. Bei dem Untersuchungsmaterial besteht eine eindeutige Abhängigkeit des Amyloidbefalles von der Dauer der Erkrankung.

R. J. Bulger, L.A. Healey,
P. Polinsky 1968

Auf der Basis von Kreatinin-Clearancewerten, Testen über die Fähigkeit, Harn zu konzentrieren, Urinanalysen und Urinkulturen wurden bei 22 von 42 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis Nierenveränderungen festgestellt. Aufgrund der Untersuchungen diagnostizierte man bei 11 Patienten eine interstitielle Nephritis, bei 2 Patienten eine Glomerulonephritis. Bei 9 Erwachsenen waren die Nierenveränderungen nicht eindeutig klassifizierbar.

M. E. Smith, B. M. Ansell,
E. G. L. Bywaters 1968

Bei einem klinischen Untersuchungsmaterial von 389 Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis, die seit ihrer im Kindesalter auftretenden Erkrankung während einer Zeitspanne zwischen 1-25 Jahren beobachtet worden sind, wurde klinisch 16 mal eine Amyloidose festgestellt. 21 der 389 Patienten verstarben. In 7 Fällen führte eine Amyloidose zum Exitus letalis. Nach Meinung der Autoren ist es schwierig, die Entwicklung einer Amyloidose vorauszusagen, da nur geringfügige Beziehungen zwischen Dauer und Schwere der rheumatischen Erkrankung einerseits und dem Auftreten einer Amyloidose andererseits

seits bestehen. Ein Einfluß der Corticosteroid- und der Goldtherapie auf die Entwicklung einer Amyloidose konnte nicht festgestellt werden. 16 der 21 verstorbenen Patienten wurden obduziert. In 4 der 16 Obduktionsfälle waren die Nieren amyloidbefallen.

R. Antilla

A. Laaksonen 1969

Bei einem klinischen Untersuchungsmaterial von 638 Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis, die seit ihrer im Kindesalter aufgetretenen Erkrankung während einer Zeitspanne von 2 bis 26 Jahren beobachtet worden sind, litten 47 Patienten (19 Jungen, 28 Mädchen) an einer chronischen Nephropathie. Die rheumatische Erkrankung dieser Gruppe war schwerer als die der Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis im allgemeinen. Es wird festgestellt, daß innerhalb dieser Gruppe von 47 Patienten bei jenen, die mit Glucocorticoiden und/oder ACTH behandelt wurden, ein pathologisches Urinsediment häufiger zu beobachten war als bei den übrigen der 47 Patienten mit anderer medikamentöser Therapie. Eine Hämaturie fand sich signifikant häufiger bei jenen Patienten dieser Gruppe, die mit Goldsalzen behandelt wurden. Die Funktion der distalen Tubuli war bei den Patienten dieser Gruppe häufiger gestört, die lange Zeit mit Corticosteroiden behandelt wurden, und besonders bei jenen, die zunächst Corticosteroide und dann Goldsalze erhielten. Eine reduzierte glomeruläre Funktion, die sich in 23 % der 47 Fälle fand, scheint nach Meinung der Autoren die primäre Erkrankung widerzuspiegeln oder Folge der Analgetikatherapie zu

sein. Bei 10 von 15 autoptisch oder bioptisch untersuchten Patienten der Gruppe fand sich eine Amyloidose. Die Autoren stellen fest, daß, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis, in 1,6 % der Fälle eine Amyloidose auftrat.

A. G. Mowat, T. E. Hothersall,

J. C. Gould 1970

Die vergleichsweisende Gegenüberstellung der Zahl der Harnwegsinfekte bei einem Patientenkollektiv mit c.P. und bei einer Kontrollgruppe erwies, daß die Zahl der Harnwegsinfekte bei dem Patientenkollektiv mit c.P. nicht signifikant erhöht ist.

B. F r a g e s t e l l u n g

=====

Nach gründlicher Durchsicht der Literatur wird festgestellt, daß die Nieren verstorbener Kinder mit juveniler rheumatoider Arthritis nur sporadisch untersucht wurden.

Im folgenden werden die 9 von Fassbender, 1967, in der Literatur untersuchten Kinder gemeinsam mit 9 weiteren kindlichen Obduktionsfällen mit juveniler rheumatoider Arthritis vorgestellt. Dabei soll versucht werden, die morphologischen Nierenveränderungen der 18 verstorbenen Kinder mit juveniler rheumatoider Arthritis mit den Erfahrungen der Literatur zu konfrontieren.

C. U n t e r s u c h u n g s m a t e r i a l

=====

Wir stützen uns dabei auf:

- 1) Krankengut von 18 Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis, die in der Rheumaklinik Garmisch unter der Leitung von Frau Professor Dr. Stoeber behandelt wurden und an den Folgen der rheumatischen Erkrankung verstarben.
- 2) Obduktionsbefunde.
- 3) Histologisches Material.

D. K a s u i s t i k

=====

An dieser Stelle sei Frau Professor Dr. Stoeber dafür herzlich gedankt, daß sie es mir ermöglichte, die Krankengeschichten der 18 Kinder in der Rheumakinderklinik Garmisch einzusehen.

Fall 1: R. K. 13 1/2 jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung im Alter von 3 Jahren. Bei der Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch am 13. 6. 1960 bestand eine deutliche Bewegungseinschränkung der Hand- und Fingergelenke. Fuß- und Kniegelenke erheblich geschwollen. Herz, Milz, Leber und übrige innere Organe unauffällig. Röntgenologisch fand sich eine ausgeprägte Stammosteoporose. Die Nierenchemie und der Urinstatus waren unauffällig.

BKS: 37 mm/Std., ASL 50 ASE, CRP (+), Waaler-Rose-Test 1:1024, Latex-Test ++.

Die Behandlung bestand u.a. in Dimethylprednisolon, Aminophenazon, wechselnden ACTH-Gaben unter dem Schutz von Breitbandantibiotica.

In der letzten Zeit wurde das Kind unter Fieber ikterisch, und im EKG fanden sich Zeichen einer Perikarditis. Einige Male traten cerebrale Krampfanfälle auf. Am 27. 12. 1960 trat der Tod unter dem Zeichen eines Herzversagens auf.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Cushing-Syndrom.

Hochgradige NNR-Atrophie. Akute Stauungsorgane.

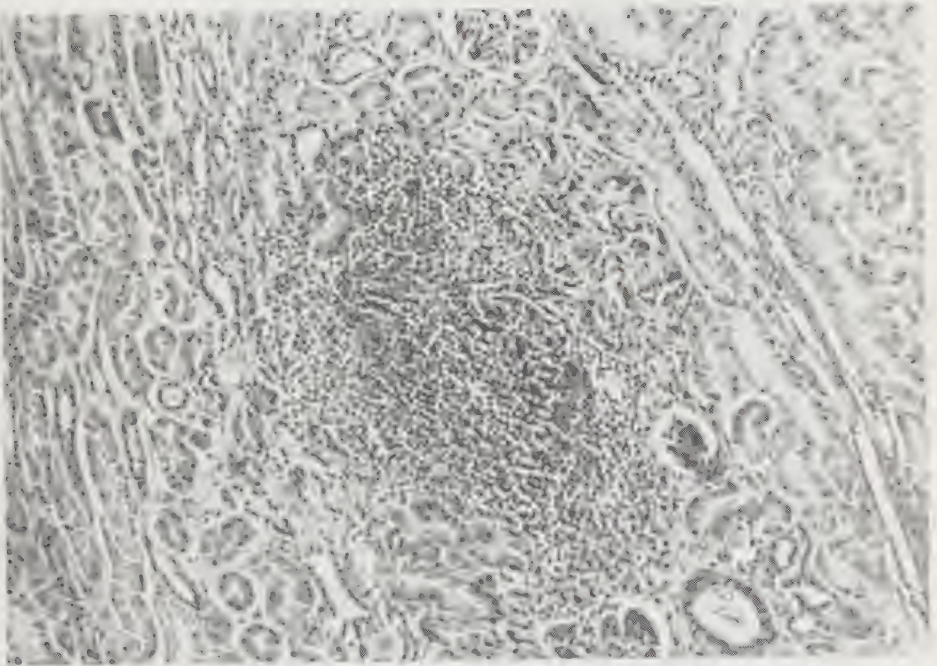
Nekrotisierende Panarteriitis. Glomerulosklerose.

Interstitielle Nephritis. Osteoporose.

Fall 2: M.B. 6jähriger Junge. Beginn der Erkrankung im Alter von 3 Jahren. Am 10.11.1960 Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch. Wirbelsäule insgesamt versteift. Ellbogen-, Hand- und Fingergelenke verdickt, schmerzhaft und bewegungsbehindert. Knie- und Fußgelenke geschwollen. Röntgenologisch fand sich eine ausgeprägte Stammosteoporose. Herz links verbreitert. Lagebeständiges Systolikum. Hepatosplenomegalie. BKS 57 mm/Std. CRP stark positiv. Waaler-Rose-Test und ASL negativ. Der Urin zeigte gelegentlich Eiweißopalescenz. Gelegentlich Mikrohämaturie. Die Nierenlager waren frei. Der Blutdruck war nicht erhöht, eher hypoton. Der Patient wurde sofort nach Krankheitsbeginn u.a. mit Glucocorticoiden behandelt. Die tägliche Dosis der Glucocorticoidtherapie entsprach der wechselnden Schwere des Krankheitsbildes. Trotz antibiotischer Therapie Pneumonie. Anfang März 1972 Tachypnoe und Tachykardie. Am 10.3.1962 Exitus letalis unter Zeichen des Herzversagens.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Interstitielle Pneumonie. Myokarditis. Interstitielle Nephritis. Glomerulosklerose. Zustand nach abgelaufener Polyserositis. Osteoporose.



Juvenile Polyarthritits, 6jähriger Junge (Fall 2)

Diffuse interstitielle Nephritis

Vergrößerung: 10fach

Fall 3: F.L. 12jähriger Junge. Beginn der Erkrankung im Alter von 9 Jahren mit schmerzhafter Schwellung des rechten, später auch des linken Kniegelenkes. Im weiteren Krankheitsverlauf Beteiligung der Hand- und Fußgelenke. Am 30. 1. 1961 Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch. Zu diesem Zeitpunkt Schwellungen beider Schultergelenke mit Bewegungseinschränkungen. Streckhemmung beider Ellbogengelenke. Beweglichkeit der Fingergelenke eingeschränkt, übrige Organe, bis auf leichtes Struma, unauffällig.

BKS 25 mm/Std., CRP positiv. Waaler-Rose-Test, Latex-Test negativ. EKG ohne Besonderheiten. Röntgenologisch: Osteoporose. Im späteren Krankheitsverlauf zeigte der Urin gelegentlich Eiweißopaleszenz sowie Mikrohämaturie. Die Blutdruckwerte waren stets im Normbereich. Behandlung mit Glucocorticocorticoiden und antirheumatischen Mitteln entsprechend dem schubweisen Verlauf der Krankheit. Am Abend des 29.9.1962 leichte Bauchschmerzen. Am Abend des 30.9.1962 tot im Bett aufgefunden (Appendicitis gangränosa und Perityphlitis).

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Perforierende, phlegmonös abscedierende Appendicitis. Perityphlitischer Abscess. Kollapstod: Subendokardiale Blutungen, Magenschleimhautblutungen, Lungenödem.

Fall 4: I.G. 14jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung im Alter von 10 Jahren. Am 8. 1. 1960 Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch. Zu diesem Zeitpunkt starke Schmerzen in allen Gelenken. Systolisches Herzgeräusch über allen Ostien.

BKS 5 mm/Std., CRP positiv. Waaler-Rose-Test negativ. Urinbefund und Nierenchemie unauffällig. Ununterbrochene hohe Aktivität der Erkrankung. Februar 1960 tonisch-klonische Krämpfe mit Bewußtseinsverlust. Interkurrente starke Exsudate in beiden Kniegelenken. November 1962 erstmals Par- und Anästhesien an den Füßen, später auch an den Händen. Februar 1963 Paresen beider Hände. Facialisschwächung. Verwaschene Sprache. Es traten Schluck- und Atembeschwerden auf. Behandlung mit Glucocorticoiden und anderen antirheumatischen Mitteln entsprechend der Schwere der Erkrankung. Unter zunehmender Atemnot kam es am 23. 12. 1963 unter dem Zeichen kardialen Versagens zum Exitus letalis.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Stark ausgeprägtes Cushing-Syndrom. Hochgradige NNR-Atrophie. Arteriennekrosen u.a. in den Nieren. Myokarditis. Akute Stauungsorgane. Osteoporose.

Fall 5: E.W. 10jähriger Junge. Beginn der Erkrankung im Alter von 2 Jahren hochfieberhaft als Still-Syndrom. 1958 im Alter von 5 Jahren erstmalige Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch. Still-Symptomatik mit geringer Gelenkbeteiligung. Systolisches Herzgeräusch. Röntgenologisch Entenform des Herzschattens.

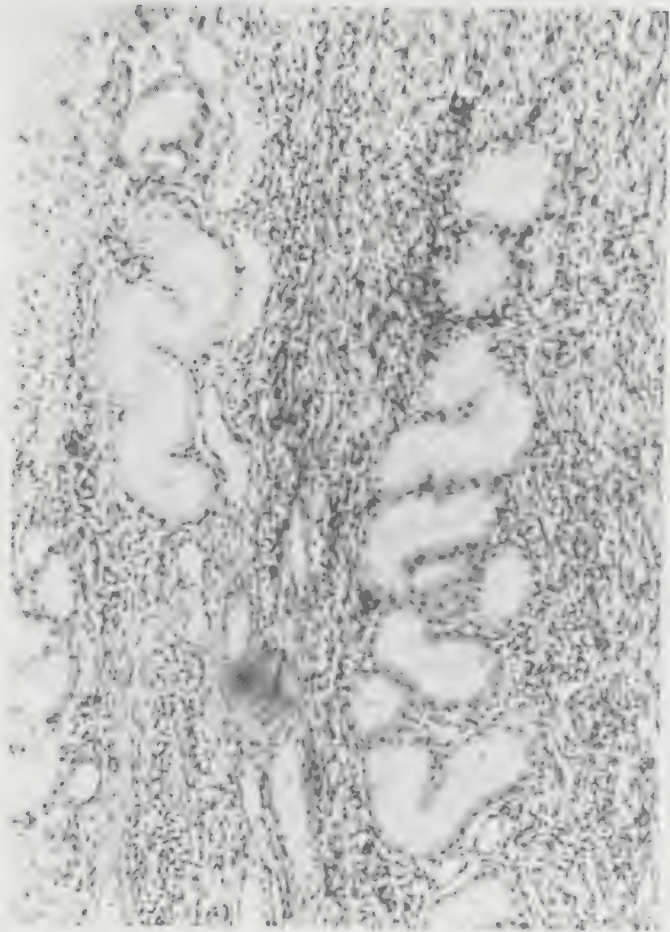
RR 130/90 mm Hg.

Bei wiederholten Klinikaufenthalten wurde der Patient u.a. mit Corticoiden behandelt. Die tägliche Dosis entsprach der wechselnden Schwere des Krankheitsbildes und lag zwischen 2,5 bis 32 mg. Der Urin zeigte gelegentlich eine Eiweißopaleszenz sowie Hämaturie. Die Serumharnstoffwerte blieben im Normbereich. Die Kongorotprobe verlief negativ. In letzter Zeit stieg

gelegentlich eine Eiweißopaleszenz sowie Hämaturie. Die Serumharnstoffwerte blieben im Normbereich. Die Kongorotprobe verlief negativ. In letzter Zeit stieg der Blutdruck auf Werte bis 145/105 mm Hg an. 4 Wochen vor Exitus Müdigkeit, Erbrechen, Blässe, Cyanose und Tachykardie. Tod am 27.6.1963 unter Zeichen des Herzversagens.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Sekundäre Amyloidose der Niere. Amyloidose des Herzens. Hochdruckherz. Myokarditis. Akute Stauungsorgane. Interstitielle Nephritis. Nephrohydrose. Chronische Polyserositis.



Juvenile Polyarthritits, 10jähriger Junge (Fall 5)

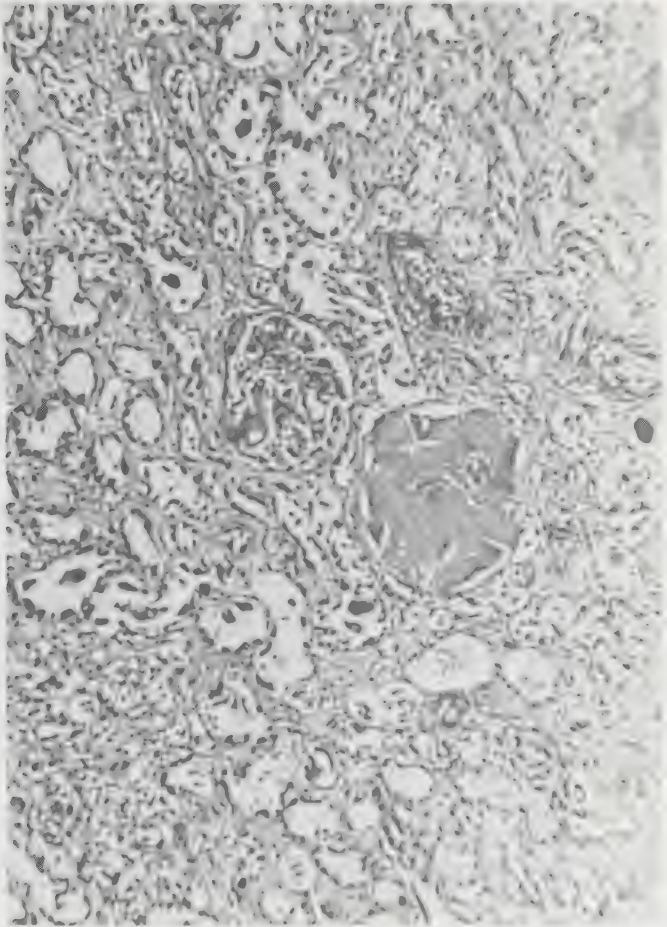
Hochgradige interstitielle Nephritis

Vergrößerung: 10fach

Fall 6: Cl. B. 13jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung im Alter von 4 Jahren mit typischer Still-Symptomatik. 1956 mit 5 Jahren Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch. Damals fand sich neben der Gelenkerkrankung ein systolisches Geräusch über der Herzspitze. 1960 traten im EKG Zeichen einer Erregungsrückbildung auf. 1959 erstmals Albuminurie, die in wechselnder Stärke bis zum Tode fortbestand. 1962 Esbach: 12 ‰. Es wurde eine Amyloidose angenommen. Der Blutdruck war nicht erhöht, eher hypoton. Im Juli 1960 traten schwere Blutungen aus einem Magenulcus auf, die aber konservativ überwunden werden konnten. 1962 Waaler-Rose-Test, Latex-Test negativ. 1964 ergab die Kongo-rotprobe eine Farbretenion von 58 %. Die Gelenkveränderungen waren von Anfang an leicht. Destruktionen traten im geringen Maße nur an den Knie- und Hüftgelenken auf. Seit Beginn der Erkrankung wurde die Patientin u.a. mit Corticoiden behandelt. Die tägliche Dosis entsprach der wechselnden Schwere des Krankheitsbildes und lag zwischen 1 - 40 mg. In der letzten Zeit entwickelte sich eine Urämie bei normalem Blutdruck (Serumharnstoffwerte bis 228 mg %). Der Tod trat am 20.1.1964 unter zunehmender Somnolenz ein.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

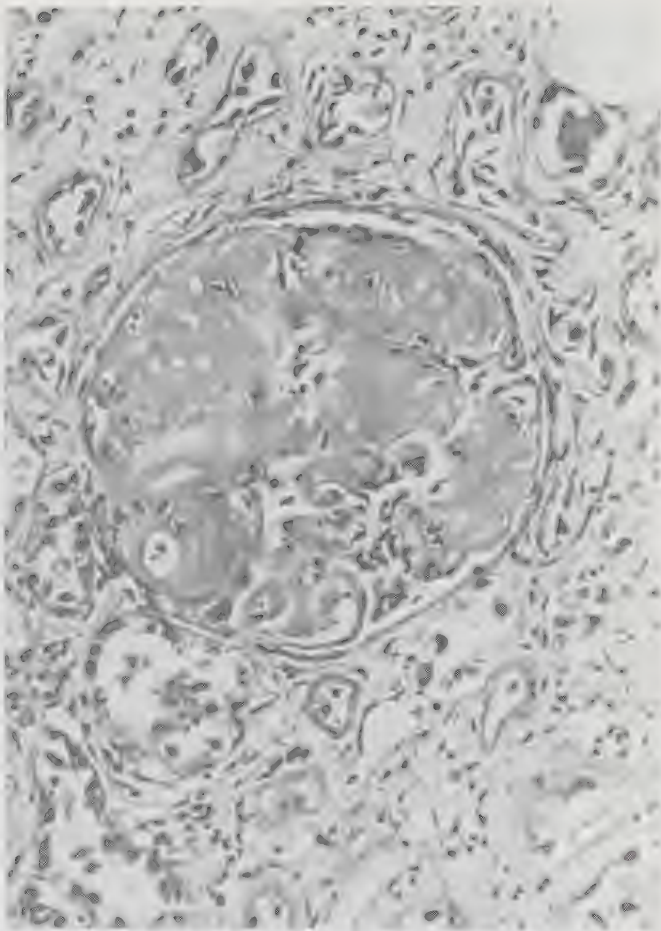
Juvenile rheumatoide Arthritis. Sekundäre Amyloidose. Amyloidschrumpfnieren. Amyloidose des Herzens. Akute Stauungsorgane. Chronische Polyserositis. Osteoporose.



Juvenile Polyarthrititis, 13jähriges Mädchen (Fall 6)

Amyloidschrumpfnieren

Vergrößerung: 10fach



Juvenile Polyarthrititis, 13jähriges Mädchen (Fall 6)

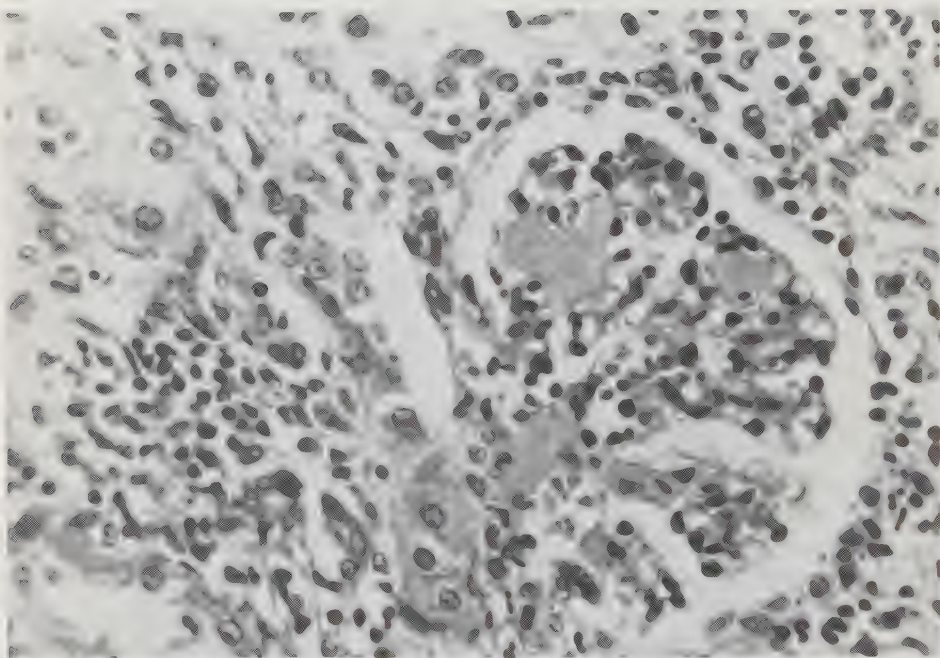
Hochgradige Ablagerung von Amyloid in einigen
Glomerula

Vergrößerung: 25fach

Fall 7: R.W. 7jähriger Junge. Beginn der Erkrankung im Alter von 3 1/2 Jahren. Am 31. 3. 1961 Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch mit Still-Symptomatik. Es entwickelte sich eine Anämie. Der Urin zeigte zeitweise eine Eiweißopaleszenz, gelegentlich traten massenhaft Erythrozyten im Urin auf. Der Blutdruck war bis zuletzt ständig erhöht, zeitweise auf 200/150 mm Hg. Die Serumharnstoffwerte waren unauffällig. 1962 und 1964 Waaler-Rose-Test negativ. Der Patient erhielt u.a. in wechselnder Dosierung Corticoidgaben. Gegen Ende entwickelte sich das ausgeprägte Bild eines Morbus Cushing. Der Tod trat am 30.7.1964 plötzlich unter dem Bild des akuten Herzversagens auf.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

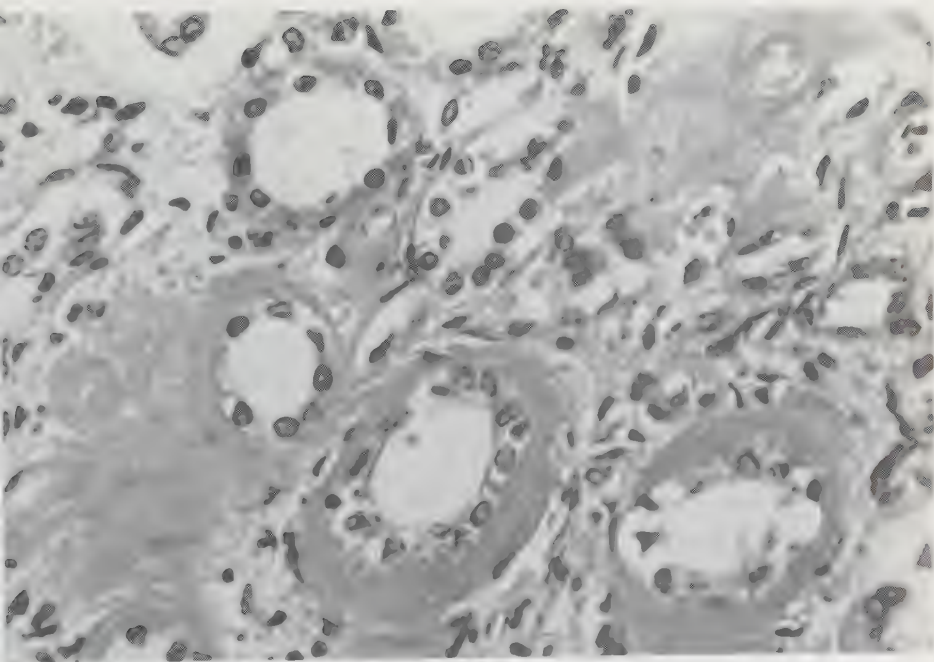
Juvenile rheumatoide Arthritis. Cushing-Syndrom. Sekundäre Amyloidose der Nieren, des Herzens. Hochdruckherz. Akute Stauungsorgane. Interstitielle Nephritis. Interstitielle Pneumonie. Hochgradige NNR-Atrophie. Chronische Polyserositis.



Juvenile Polyarthrititis, 7jähriger Junge (Fall 7)

Beginnende Amyloidablagerungen in einzelnen
Glomerulumschlingen

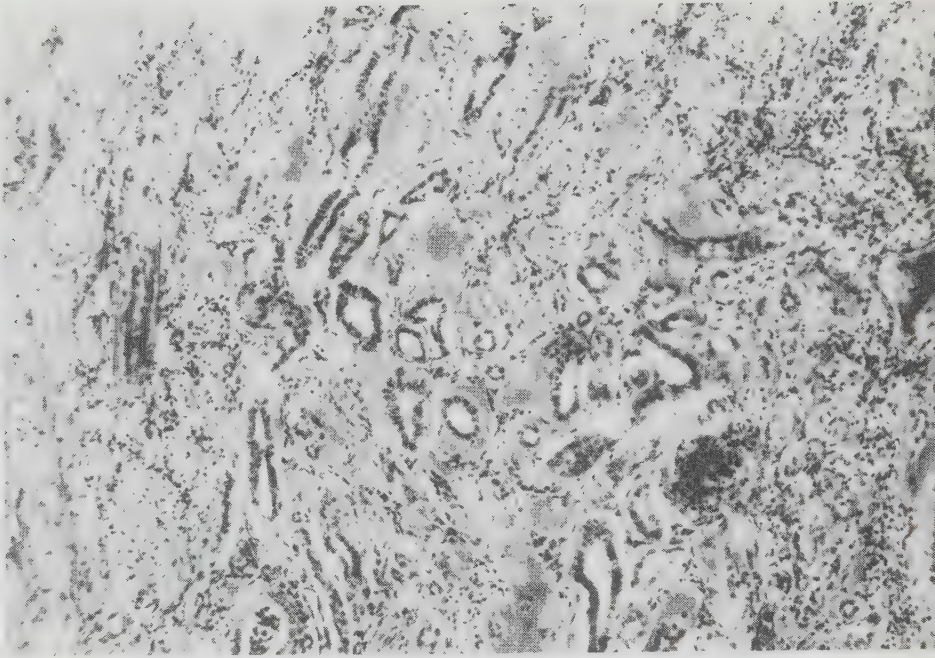
Vergrößerung: 40fach



Juvenile Polyarthritits, 7jähriger Junge (Fall 7)

Amyloidablagerungen im Bereich der Tubuli

Vergrößerung: 40fach



Juvenile Polyarthritidis, 7jähriger Junge (Fall 7)

Amyloidablagerungen im Bereich der Tubuli

Vergrößerung: 10fach

Fall 8: M.L. 16jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung im Alter von 4 Jahren mit Fieber und Gelenkschmerzen. Dezember 1957 Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch mit schweren, versteifenden Gelenkprozessen. 1961 erstmals Verdacht auf eine Amyloidose. Kongorotprobe jedoch negativ. 1963 wurde wegen hohen Fiebers, Gelenk- und Muskelschmerzen an eine Periateriitis nodosa gedacht. Eine Probeexcision erbrachte jedoch keinen entsprechenden Befund. Seit 1963 anhaltende Albuminurie in wechselnder Stärke mit Esbachwerten bis 5 ‰. Gleichzeitig zunehmende Hypertonie bis auf 250/150 mm Hg. 1963 ergab die Bennholdische Probe einen Kongorotschwund von 100 %. 1964 Waaler-Rose-Test negativ. In den letzten Krankheitswochen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Harnstoff steigt auf über 90 mg %. Seit Jahren war u.a. eine hohe Cortisonerhaltungsdosis erforderlich. Am 26. 4. 1965 plötzlich Bewußtlosigkeit, Schnappatmung, Herzstillstand. Herztätigkeit kehrt nach äußerer Herzmassage, O₂-Beatmung und intrakardialen Injektionen wieder. Etwa 2 Stunden später erneut akuter Herzstillstand und Exitus letalis.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Sekundäre Amyloidose. Amyloidschrumpfniere. Interstitielle Nephritis. Amyloidose des Herzens. Akute Stauungsorgane. Chronische interstitielle Pneumonie. Hochgradige NNR-Atrophie.

Fall 9: I.D. 8 1/4jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung am Ende des 2. Lebensjahres mit Schwellungen an Hand-, Fuß- und Kniegelenken. Mehrfache stationäre

Behandlung u.a. mit Urbason und Resochin. Mit 4 Jahren bereits Cushing-Syndrom, Osteoporose und Anämie. Häufige Fieberschübe mit Gelenkschwellungen erfordern ständige Cortisontherapie in wechselnder Dosierung. Aufnahme am 9. 1. 1964 im Alter von 6 1/2 Jahren in die Kinderklinik Garmisch. Zu diesem Zeitpunkt stark ausgeprägtes Cushing-Syndrom. Gelenkschwellungen, Systolikum über Herzmitte. RR 100/70 mm Hg. CRP positiv, Waaler-Rose-Test negativ. Latex-Test negativ. Seit Herbst 1964 im Urin Eiweißopaleszenz, gelegentlich Mikrohämaturie. Kongorotprobe positiv. Hochgradige Infektanfälligkeit. 1965 im EKG rechtsaurikuläre Reizleitungsstörung. Bei zunehmender Albuminurie stieg der Blutdruck im letzten Lebensjahr bis auf 180/160 mm Hg. an. Am 22.7. 1965 generalisierte Krämpfe, flache Atmung. Tachykardie. Am 29.7. 1965 Anstieg der Temperaturen auf über 40° C. und Pulsfrequenz auf über 200/min. Exitus letalis.

Pathol.. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Cushing-Syndrom. Abscedierende Pneumonie. Akute Stauungsorgane. Sekundäre Amyloidose. Amyloidschrumpfnieren. Hochgradige NNR-Atrophie. Chronische Polyserositis.

Fall 10: W. N. 10 3/4-jähriger Junge. Beginn der Erkrankung im Alter von 3 3/4 Jahren im Anschluß an Schwarlach. Mit 4 1/4 Jahren voll ausgeprägtes Bild der Still-Symptomatik. Bei mehrfachen stationären Behandlungen wurde der Patient neben anderen anti-rheumatischen Medikamenten mit Urbason, Deltacortril und Amuno behandelt. Im weiteren Krankheitsverlauf

zunehmende Bewegungseinschränkungen, vor allem der Hand- und Fußgelenke. Röntgenologisch wurde eine Osteoporose der Fuß- und Handgelenke und der Halswirbelsäule festgestellt. Bei der letzten Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch am 5. 7. 1966 war der Urinbefund zunächst unauffällig, die Blutdruckwerte waren im Normbereich.

CRP stark positiv, Waaler-Rose-Test, Latex-Test negativ. August 1967 Anstieg der Blutdruckwerte auf 130/90 mm Hg. Kopfschmerzen, Übelkeit, Mikrohämaturie. Der Urin zeigte eine Eiweißopaleszenz.

November 1967 Oligurie. Ständiger Anstieg der Serumharnstoffwerte auf 248 mg ^o/o. Am 21. 11. 1967 Verlegung in die Universitätsklinik München. Dort Peritonealdialyse. Der Tod trat am 28.11.1967 unter zunehmender Somnolenz ein.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Sekundäre Amyloidose. Amyloidose des Herzens. Amyloidose der Nieren. Interstitielle Nephritis.

Fall 11: P.S. 8 1/2-jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung mit lebensbedrohlicher Pneumonie i. Alter von 2 Jahren. Am Anschluß daran septische Temperaturen, Exantheme, Gelenkschwellungen. Am 12. 9. 1966 Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch mit starken Cushingzeichen sowie Gelenkveränderungen der Hand-, Knie- und Hüftgelenke. Röntgenologisch zeigten diese Gelenke eine erhebliche Osteoporose. BKS 37 mm/Std.

CRP stark positiv, Waaler-Rose-Test negativ.

Dezember 1968 Myokarditis. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelte sich eine therapieresistente Hyper-

tonie mit Spitzenwerten von 240/140 mm Hg. Seit August 1969 ständige Albuminurie bei normalen Serumharnstoffwerten. Die Phenolrotprobe ergab eine Farbretention von 29 %. Die Patientin wurde u.a. mit Glucocorticoiden in wechselnder Dosierung je nach Schwere des Krankheitsbildes behandelt. Unter zunehmender Entwicklung von Ödemen im Bereich der Augenlider und der Unterschenkel Exitus letalis am 10.11. 1969.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Cushing-Syndrom. Osteoporose. Zustand nach abgelaufener Polyserositis. Arteriolennekrose in den Nieren. Glomerulosklerose.

Fall 12: M.S. 4 1/2 jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung im Alter von 2 Jahren. Mehrfache stationäre Behandlung u.a. mit Decortin und Deltacortril. November 1968 wegen Rectumsigmaprolaps Laparatomie. Anschließend Subilius. Am 24. 7. 1969 Verlegung in die Kinderklinik Garmisch. Neben einer ausgeprägten Muskelatrophie bestanden schmerzhafte Bewegungseinschränkungen der Schulter-, Ellbogen-, Hand- und Kniegelenke. Röntgenologisch fand sich eine Osteoporose der linken Hand, der Ellbogen-, Hand- und Kniegelenke. Im EKG fanden sich rechtsaurikuläre, intraventrikuläre Reizleistungsstörungen.

Mikro BKS 10 mm/Std., ASE 200. CRP, Waaler-Rose-Test negativ.

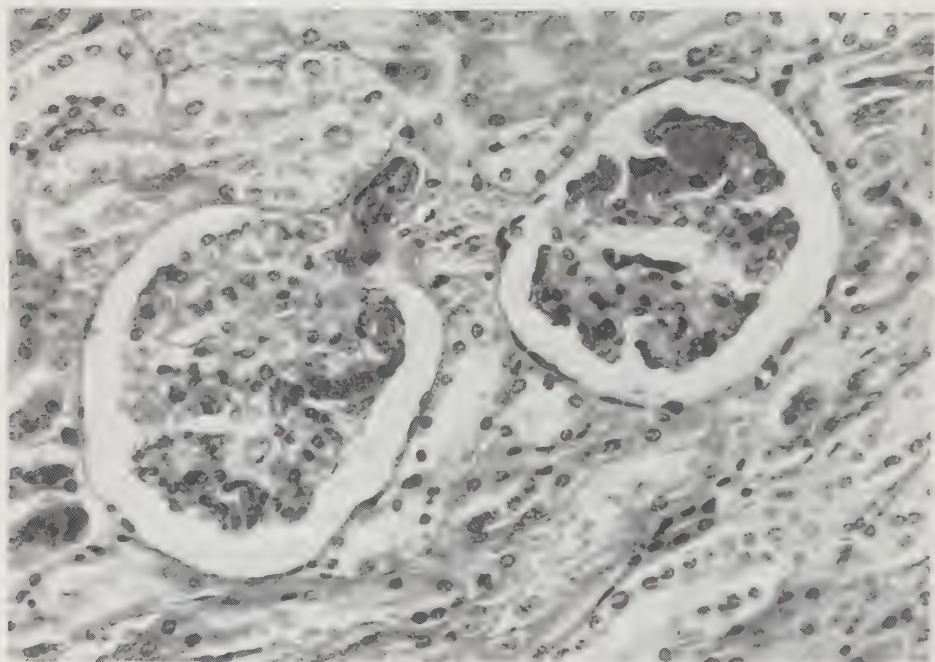
August 1969 im Gefolge eines intestinalen Infektes Bild eines Schockzustandes mit feuchtkalten Extremitäten.

täten, starkem Schweißausbruch und Pulsfrequenzerhöhung. Nach vorübergehender Besserung am 21. 8. 1969 anhaltende Tachykardie mit Kreislaufzentralisation und Temperatur um 39⁰ C. Am 15. 12. 1969 schwerer Infekt der oberen Luftwege mit ausgeprägter Tachykardie. Am 18. 12. 1969 Exitus letalis.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Ulceröse Colitis.
Obliteration des Perikards und beider Pleuraräume.

Im Falle 12 wurden die Nieren zusätzlich von Professor Bohle begutachtet. Nach Prof. Bohle ist eine eindeutige Diagnose der pathologischen Nierenveränderungen nicht möglich. Möglicherweise handelt es sich nach Prof. Bohle um eine Purpura Moschcowitz oder um ein Gasser Syndrom. Dem klinischen Bild nach zu urteilen scheint es sich nach Prof. Bohle um ein Sanarelli-Shwartzman-Phänomen zu handeln.

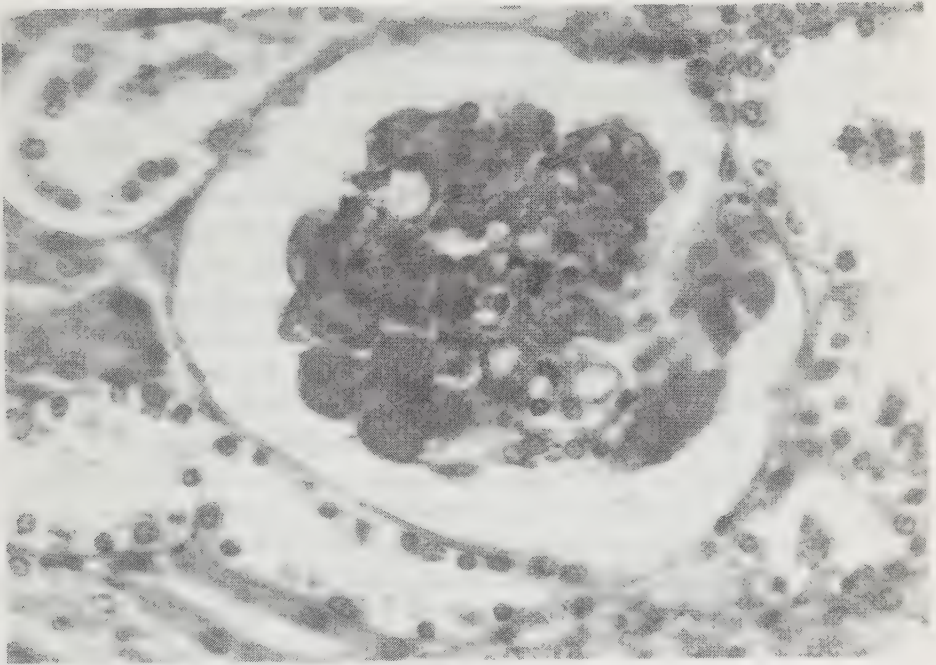


Juvenile Polyarthritits, 4 1/2jähriges Mädchen (Fall 12)

Zum Teil wolkige, zum Teil homogene Ablagerungen
in den Kapillarschlingen des Glomerulum.

Postmortale Veränderungen an den Tubuli.

Vergrößerung: 25fach



Juvenile Polyarthritis, 4 1/2 jähriges Mädchen (Fall 12)

Zum Teil wolkige, zum Teil homogene Ablagerungen in
den Glomerulaschlingen.

Vergrößerung: 40fach

Fall 13: D.S. 17jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung im Alter von 2 Jahren. Mehrfache stationäre Behandlung mit Glucocorticoiden und anderen antirheumatischen Mitteln. Die tägliche Dosis entsprach der wechselnden Schwere des Krankheitsbildes und variierte zwischen 1,25 bis 30 mg. Im weiteren Krankheitsverlauf ausgeprägte Still-Symptomatik. Zunehmende Bewegungseinschränkung, vor allem der Sprung-, Knie- und Hüftgelenke. Röntgenologisch fand sich eine diffuse Osteoporose der betroffenen Gelenke. Letzte Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch am 19.7.1965. Mikro BKS 49/mm/Std. CRP stark positiv, Waaler-Rose-Test positiv. Urinbefund unauffällig. Erhöhte Infektanfälligkeit. Seit April 1967 ständige Albuminurie mit Spitzenwerten von 12 ‰ Esbach. Juli 1967 Rectumbiopsie negativ. Februar 1968 positive Kongorotprobe. Anschließend positive Rectumbiopsie. Zunehmender Anstieg der Harnstoffwerte bis auf 110 mg ‰ . Es traten kolikartige Schmerzen im rechten Nierenlager auf. Im i.v. Pyelogramm keine Darstellung des Nierenhohlsystems möglich. Anstieg der Blutdruckwerte bis auf 165/100 mm Hg. März 1968 entwickelten sich prätibiale Ödeme. Am 29.4.1968 Tod durch plötzliches Herzversagen.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Sekundäre Amyloidose. Diffuse Amyloidose. Beginnende Amyloidschrumpfnieren. Interstitielle Nephritis. Nephrolothiasis. Hydronephrose. Hypertrophie des linken Kammermyokards. Zustand nach abgelaufener Polyserositis.

Fall 14: Ch. E. 10 1/2jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung im Alter von 2 Jahren im Anschluß an eine

Hepatitis epidemica mit septischen Temperaturen, multiplen Gelenkschwellungen. Seit Beginn der Erkrankung war das Kind mit kurzen Unterbrechungen in stationärer Behandlung und wurde u.a. mit Glucocorticoiden in wechselnder Dosierung behandelt. Mit 2 1/2 Jahren bereits Cushing-Syndrom. Osteoporose. Juni 1960 erneut schweres Rezidiv der Hepatitis mit starkem Ikterus, Leber- und Milzschwellung. Januar 1961 erneut schwerer Schub, bei dem erstmals eine Herzbeteiligung im Sinne einer Perikarditis im Vordergrund stand. Die Blutdruckwerte stiegen im weiteren Krankheitsverlauf leicht an. Seit Februar 1967 ständige Albuminurie (Esbachwerte bis 3 ‰) bei normalen Serumharnstoffwerten. In den letzten Wochen der Erkrankung traten zunehmende Ödeme und eine Ascites auf. Am 23.6.1967 Exitus letalis unter dem Bild des Herzversagens.

Pathol.anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Myokarditis. Sekundäre Amyloidose. Amyloidose des Herzens, der Niere und der Milz. Interstitielle Nephritis. Osteoporose. Chronische Polyserositis. Ascites.

Fall 15: H.H. 16 1/2-jähriger Junge. Beginn der Erkrankung im Alter von 1 1/2 Jahren. Mehrfache stationäre Behandlung in Garmisch u.a. mit Corticoiden in wechselnder Höhe und ACTH Infusionen. Trotz antibiotischer Behandlung hohe Infektanfälligkeit. Am 19.10.1970 hoch fieberhafter Racheninfekt. Anschließend erneuter Schub mit hohem Fieber, Exanthemen und schmerzhaften Bewegungseinschränkungen aller Gelenke. Letzte Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch am 2.12.1970. Mikro BKS 36 mm/Std., CRP positiv, Waaler -

Rose-Test, Latex-Test negativ, ASE 200 AST. Im Urinsediment Leukozyten und Erythrozyten. Gelegentlich Mikrohämaturie. Die Serumharnstoffwerte waren unauffällig, der Blutdruck leicht hypoton. EKG: Sinustachykardie, Repolarisationsstörung, Niedervoltage. Die Blutbildkontrollen am Tage vor dem Exitus letalis zeigten eine hochgradige Leukopenie und Thrombopenie. Am 13. 12. 1970 in den Nachtstunden zunehmende Schwellung der gesamten Kopfregion, insbesondere der Mundhöhle und des Halses. Infolge deutlicher Atmungsbehinderung wurde eine Tracheotomie durchgeführt. Anschließend Kreislaufkollaps. Am 14. 12. 1970 Tod bei plötzlichem Herzstillstand.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Hepatosplenomegalie. Adhäsive Polyserositis. Ulcerös, hämorrhagische Cheilitis. Stomatitis. Glossitis. Gingivitis. Lungenödem. Interstitielle Nephritis.

Fall 16: G.S. 8jähriges Mädchen. Beginn der Erkrankung im Alter von 5 Jahren. Bei der Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch im Alter von 7 Jahren fand sich röntgenologisch eine ausgeprägte Osteoporose an den Händen, Füßen und der Brustwirbelsäule. EKG: Rechtsaurikuläre, intraventrikuläre Reizleitungsstörung, Repolarisationsstörung, Sinustachykardie. Mikro BKS 59 mm/Std. CRP stark positiv, Waaler-Rose-Test, Latex-Test negativ. ASE: im Normbereich. April 1969 mehrfach E. coli im Urin. Juni, Juli 1969 Kollapszustände mit teilweise nicht mehr meßbaren Blutdruckwerten. August 1969 Klopfschmerzen im rechten Nierenlager. Makrohämaturie. Erythrozyten im Urinsediment.

November 1969 erstmals hypertonische Blutdruckwerte bis 170/105 mm Hg. November 1969/ Januar 1970 schwere Bronchitis, Pleura-und Perikardreiben, Tachykardie mit Pulswerten bis 160/min. Die Patientin wurde u.a. mit Glucocorticoiden behandelt. Die tägliche Dosis entsprach der wechselnden Schwere des Krankheitsbildes.

Unter zunehmenden Zeichen einer Herzinsuffizienz
Exitus letalis am 27.2.1970.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Septicopyämie.

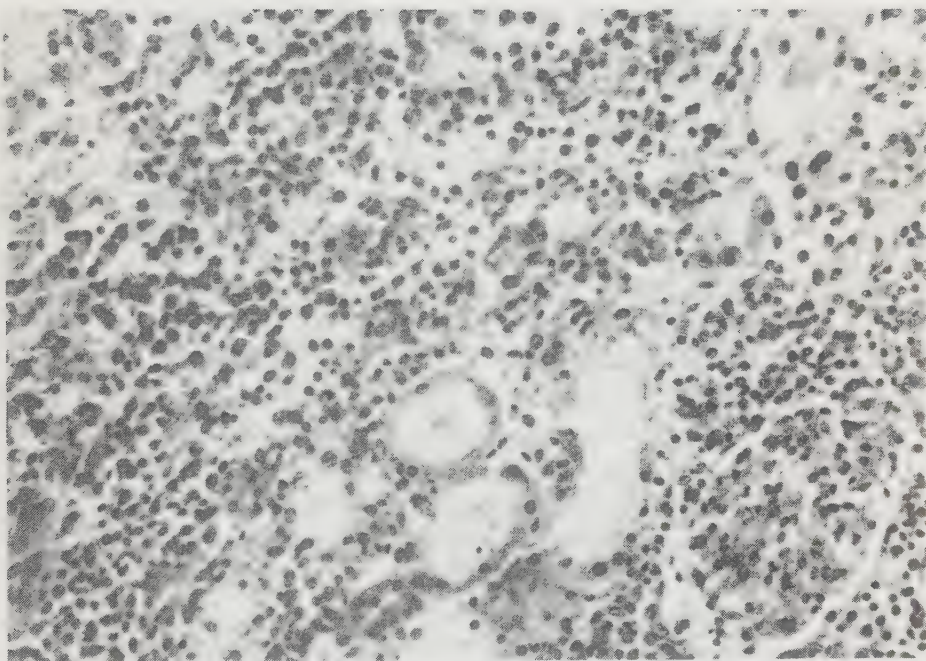
Eitrige Myocarditis; eitrige abszedierende Bronchopneumonie. Lungenödem. Polyserositis. Eitrige Osteomyelitis. Hämatogene Metastasen der Nieren im Rahmen der Sepsis. Herzhypertrophie des linken Ventrikel.



Juvenile Polyarthrititis, 8jähriges Mädchen (Fall 16)

Embolisch-eitrige interstitielle Nephritis

Vergrößerung: fünffach



Juvenile Polyarthrititis, 8jähriges Mädchen (Fall 16)

Eitrige interstitielle Nephritis

Vergrößerung: 25fach

Fall 17: K.S. 3 1/4-jähriger Junge erkrankte im Alter von 2 Jahren. Bei der Aufnahme am 2. 1. 1969 in die Kinderklinik Garmisch bestanden leichte Bewegungseinschränkungen der Handgelenke. Röntgenologisch fand sich eine Osteoporose der Hand-, Fuß- und Kniegelenke. Mikro BKS 44 mm/Std. CRP stark positiv. ASE 30. Waaler-Rose-Test 1:128. Latex-Test negativ.

RR 110/75 mm Hg.

April 1969 BKS, CRP normalisiert. Nierenchemie unauffällig. Zunahme der Cushing-Symptomatik. Im EKG inkompletter Rechtsherzblock. Am 1. 6. 1969 plötzlich subfebrile Temperaturen, flache Atmung, Nasenflügeln, Tachykardie und BKS Anstieg auf 45 mm Hg. in der ersten Stunde. Verdacht auf Pneumonie. Seit Krankheitsbeginn wurde der Patient fortlaufend mit Urbason, Decortin und anderen antirheumatischen Mitteln behandelt. Am 7. 6. 1969 kam es unter zunehmender Cyanose unter dem Bild des akuten Herzversagens zum Exitus letalis.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Cushing-Symptomatik. Beginnende Bronchopneumonie. Lungenödem. Dilatation des rechten Herzventrikels und des rechten Vorhofes.

Fall 18: D.V. 6-jähriger Junge. Beginn der Erkrankung im Alter von 2 1/2 Jahren mit hohem Fieber, Schmerzen im rechten Schultergelenk, später auch in zahlreichen anderen Gelenken. Bei 9 monatigem stationären Krankenhausaufenthalt entwickelte sich eine schwere Hepatitis. Am 18. 1. 1966 Aufnahme in die Kinderklinik Garmisch. Auffälligerweise bestand bei

angeblich vorheriger hochdosierter Corticosteroidtherapie keine Cushing-Symptomatik. Das Kind war kachektisch. Herz, Leber, Milz o.B. Lymphknoten im Bereich des Kieferwinkels, axillar, inguinal, Bohnengröße. An den Hand-, Knie- und Sprunggelenken fanden sich Kapselschwellungen. Waaler-Rose-Test, Latex-Test negativ. RR 95/60. Im Urinsediment fanden sich gelegentlich Leukozyten und Erythrozyten.

Seit August 1966 erhebliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im EKG deutliche Symptome einer Myokarditis; außerdem fand sich eine Linkshypertrophie. Röntgenologisch ergaben sich zunehmende Zeichen einer Pleuritis und Pneumonie. Seit Mitte Oktober 1966 außerordentliche Druckempfindlichkeit am Thorax und Abdomen. Kurz vor dem Tode zeigte das EKG Zeichen einer Innenschichtschädigung und Repolarisationsstörung. Unter zunehmender Kurzatmigkeit und Zyanose Exitus letalis am 5. 12. 1966.

Pathol. anat. Hauptdiagnose:

Juvenile rheumatoide Arthritis. Ulcus duodeni. Hochgradige Nebennierenatrophie. Polyserositis adhaesiva.

E. Untersuchungsergebnisse

=====

Als Untersuchungsmaterial lagen die Nieren von 18 Kindern vor, die an den Folgen einer juvenilen rheumatischen Arthritis verstarben. Das jüngste Kind erkrankte im Alter von 1 1/2 Jahren, das älteste im Alter von 10 Jahren. Die Krankheitsdauer variierte zwischen 1 1/4 bis 15 Jahren.

Amyloidose:

Bei 8 der 18 Kinder (44,4 %) waren die Nieren amyloidbefallen.

In den Amyloidfällen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13 und 14 liegt eine Nierenamyloidose unterschiedlichen Schweregrades vor. Hier sind nach der Einteilung von Terbrüggen, 1945, alle Amyloidfälle einem Sagomilztyp zuzuordnen. Jedoch zeigt sich, daß in den Fällen 6, 8, 13 und 14 auch die Glomerula erheblich mitbetroffen sind.

In der Literatur sind zahlreiche Untersuchungen bekannt, bei denen bei größeren Kollektiven verstorbener Patienten mit rheumatoider Arthritis die prozentuale Amyloidbeteiligung ohne Berücksichtigung des jeweiligen Lebensalters bei Todeseintritt ermittelt wurde. Daher können aus der Literatur weder die Zahl der Amyloidfälle verstorbener Erwachsener noch die verstorbener Kinder eindeutig entnommen werden.

Zwar sind in der Literatur einzelne kindliche Obduktionsfälle mit juveniler rheumatoider Arthritis dokumentiert (vgl. u.a. Literaturübersicht). Jedoch sind ausschließlich verstorbene Kinder mit juveniler rheumatoider Arthritis in einem größeren Kollektiv bisher nicht untersucht worden.

Ausschließlich verstorbene Erwachsene mit rheumatoider Arthritis untersuchten in größeren Kollektiven Young, Schwedel 1944, Teilum, Lindahl 1954, Sinclair, Cruickshank 1956 und Missen, Taylor 1956. Neben den Arbeiten dieser Autoren sind noch zahlreiche weitere Untersuchungen über verstorbene Erwachsene mit rheumatoider Arthritis bekannt. Da diese Untersuchungen - sie wurden in der Literaturübersicht nicht aufgeführt - jedoch aus sehr kleinen Kollektiven bestehen, haben sie keinerlei Aussagewert über die Häufigkeit einer bei Erwachsenen auftretenden Amyloidose.

Die durchschnittliche renale Amyloidbeteiligung des Patientengutes der oben namentlich aufgeführten Autoren beträgt 23,1 %.

Ermittelt man die prozentuale renale Amyloidbeteiligung beim vorliegenden kindlichen Untersuchungsmaterial, so beträgt sie, wie eingangs erwähnt, 44,4 %. Bei einer Gegenüberstellung der ermittelten Werte ergibt sich, daß die renale Amyloidbeteiligung beim vorliegenden kindlichen Untersuchungsmaterial nahezu zweimal höher liegt.

Bei dem vorliegenden Untersuchungsmaterial trat in den Amyloidfällen 5 und 7 in den letzten Krankheitsjahren ein Hochdruck auf. In den Fällen 6, 8, 9 und 13 entwickelte sich im Laufe der Erkrankung die schwerste Form einer Amyloidose, eine Amyloidschrumpfniere, die zum Tode führte. Während im Falle 6 der Blutdruck während des gesamten Krankheitsverlaufes normo- bis hypoton blieb, trat in den Fällen 8, 9 und 13 ein renal bedingter Hochdruck auf. Der Serumharnstoffspiegel war in allen Fällen mit einer Amyloidschrumpfniere pathologisch erhöht. Im Fall 10, bei dem eine Nierenamyloidose und ein deutlich erhöhter Blutdruck

konstatiert wurden, war der Serumharnstoffspiegel ebenfalls extrem erhöht. Im Falle 5 wurde neben einer Amyloidose als weiterer pathologischer Befund eine Nephrohydropse mit Ausweitung der Glomerula und der Tubuli contorti histologisch konstatiert. Die Nephrohydropse dürfte die Folge der im Mark durch Amyloid manschettenförmig eingengten Tubuli sein. Im Falle 13 wurden neben einer Amyloidose und einer Amyloidschrumpfniere noch eine Hydronephrose als Folge einer Nephrolothiasis festgestellt.

Aufgrund der widersprüchlichen experimentellen Untersuchungsergebnisse von Teilum, 1952, und Bestetti, Pirani und Catchpole, 1958, wurde in der Literatur häufig die Frage diskutiert, ob die Glucocorticoidtherapie die Amyloidentwicklung beeinflusst. Während Teilum durch Glucocorticoide bei Natriumcaseinat behandelten Mäusen eine Amyloidose erheblich zu verstärken vermochte, gelang es Bestetti und Mitarbeitern, bei entsprechenden Versuchen durch Glucocorticoide die Amyloidentwicklung erheblich zu reduzieren oder sogar zu verhindern. Während Paulsen, 1950, einen fördernden Einfluß der ACTH - Therapie und Teilum und Lindahl, 1954, einen fördernden Einfluß der Glucocorticoide auf die Entwicklung der Amyloidose bei ihrem Krankengut feststellten, konnten Kuhlmann und Mitarbeiter, 1964, Smith und Mitarbeiter, 1968, und andere einen Einfluß der Corticoide auf die Amyloidentwicklung bei ihren klinischen Untersuchungen nicht feststellen. Im Rahmen dieser Arbeit kann zu dieser Problematik keine Stellung bezogen werden, da bei allen Kindern eine Glucocorticoidlangzeittherapie infolge des schweren Krankheitsbildes unumgänglich war.

Des weiteren steht die Frage zur Diskussion, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Dauer oder Schwere der Erkrankung einerseits und dem Auftreten der Amyloidose andererseits besteht. Während Smith und Mitarbeiter, 1968, aufgrund ihrer Untersuchungen nur einen geringfügigen kausalen Zusammenhang zwischen der Dauer und Stärke der rheumatischen Erkrankung einerseits und dem Auftreten der Amyloidose andererseits für möglich halten, stellen Rostropowicz-Denisiewicz und Mitarbeiter, 1965, eher einen kausalen Zusammenhang zwischen der Stärke der rheumatischen Erkrankung und dem Auftreten der Amyloidose fest. Bei dem vorliegenden Untersuchungsmaterial konnte eine eindeutige Abhängigkeit des Amyloidbefalles von der Dauer der Erkrankung festgestellt werden. Damit werden die Ergebnisse von Fassbender, 1967, bestätigt.

Die Ätiologie der sekundären Amyloidose war jahrzehntelang umstritten. Im Jahre 1964 vertraten Kuhlmann und Mitarbeiter die Auffassung, die Ätiologie der sekundären Amyloidose sei nicht hinreichend geklärt. Es müßten einige charakteristische Faktoren zusammen treffen, um die Entwicklung einer sekundären Amyloidose bei chronischer Polyarthrititis zu ermöglichen. Hierbei könne die Ausbildung eines hohen Schweregrades des rheumatischen Gelenkleidens und eine damit verbundene, stark ausgeprägte, durch Dysproteinämie gekennzeichnete allergische Gewebsreaktion mit Anstieg der Alpha_2 -Globuline auf Kosten der Gamma-Globuline von entscheidender Bedeutung sein. Im Jahre 1965 gelang es Schäfer und Schäfer, bei bioptisch und autopsisch gewonnenem Nierenmaterial das Gesamtkomplement und die C_1 -Fraktion im Amyloid zur Darstellung zu bringen. Des weiteren identifizierten die Autoren das

im Amyloid nachgewiesene Gamma-Globulin als Immunglobulin. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die von Loeschke, 1927, erstmals aufgestellte Hypothese, es müsse der Amyloidose ein Antigen-Antikörperpräzipitat zugrunde liegen, indirekt bewiesen. Schäfer und Schäfer schränken aber selber ihre Befunde dahingehend ein, daß aus diesen Befunden sich nicht folgern lasse, daß das Amyloid ausschließlich ein Substrat einer Antigen-Antikörperreaktion darstellt, weil die Autoren bei ihren Untersuchungen das Antigen und den Antikörper nicht haben zur Darstellung bringen können.

Interstitielle Nephritis:

In den amyloidfreien Fällen 1, 2 und 15 wurde eine interstitielle Nephritis festgestellt. Des weiteren wurde auch in den Amyloidfällen 5, 7, 8, 10, 13 und 14 zusätzlich noch eine interstitielle Nephritis beobachtet.

Aufgrund der Stärke und des Lokalisationsortes der lympho-plasmozytären Infiltrate ist in den Fällen 5, 7, 8 und 10 ein Begleitprozeß der Amyloidose auszuschließen. In den Fällen 13 und 14 hingegen handelt es sich aufgrund des morphologischen Bildes um eine Begleitnephritis.

Ob die interstitielle Nephritis zum Krankheitsbild der chronischen Polyarthrititis gehört, erscheint sehr fraglich, da die Kinder über Jahre an einer systematischen Erkrankung litten und dabei zahlreichen Subinfektionen ausgesetzt waren, die infolge der immunsuppressiven Therapie leicht angehen. Die interstitielle Nephritis wird daher nicht auf das Grundleiden bezogen, sondern als interkurrierender Prozeß angesehen.

Glomeruläre Veränderungen:

Wie die Literaturübersicht zeigt, sind zahlreiche verschiedenartige glomeruläre Veränderungen bei verstorbenen Patienten mit rheumatoider Arthritis dokumentiert.

In dem vorliegenden Untersuchungsmaterial wurden in den Fällen 1, 2 und 11 glomeruläre sklerotische Veränderungen festgestellt. Im Falle 12 ist eine eindeutige Klassifizierung der glomerulären Veränderung nicht möglich. Nach Meinung von Professor Bohle, der zusätzlich diesen Fall begutachtete, handelt es sich möglicherweise um ein Gasser Syndrom oder eine Purpura Moschcowitz. Dem klinischen Bild nach zu urteilen scheint es sich nach Prof. Bohle um ein Sanarelli-Schwartzman -Phänomen zu handeln.

Die glomerulären sklerotischen Veränderungen des vorliegenden Untersuchungsmaterials werden als unspezifische pathologische Veränderungen angesehen, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen.

Nekrotisierende Gefäßprozesse:

Nekrotisierende Gefäßprozesse bei rheumatoider Arthritis wurden u.a. von Ball, 1954, Lawson und Maclean, 1966, Johnson, Smith u. Mitarbeiter, 1959, Bywaters, 1957, Schmid, Cooper u. Mitarbeiter, 1961, in den Nieren festgestellt. Bei dem hier vorliegenden Untersuchungsmaterial fanden sich im Falle 4 Arteriennekrosen in den Nieren. Im Falle 11 fand sich eine Arteriolennekrose in den Nieren.

Zu Beginn der Glucocorticoidära wurde häufig ein kausaler Zusammenhang zwischen der Cortisontherapie und der Entwicklung nekrotisierender Gefäßprozesse ange-

nommen. Zwar ist bis heute noch nicht eindeutig erwiesen, ob die Steroide das Auftreten nekrotisierender Gefäßprozesse zu begünstigen oder zu verhindern vermögen, jedoch werden nach vorherrschender Lehrmeinung die nekrotisierenden Gefäßprozesse mit ihren verschiedenen Stadien als Teil des visceralen Krankheitsbildes der c.P. angesehen.

Bakteriell bedingte Nierenprozesse:

Im Falle 16 wurden hämatogene Nierenabszesse beobachtet, die sich im Zuge einer Sepsis entwickelt hatten. Diese bakteriell bedingten Nierenprozesse dürften im kausalen Zusammenhang mit der Glucocorticoidtherapie stehen, die infolge ihrer immunsuppressiven Wirkung die Resistenz des Organismus gegen bakteriell bedingte Prozesse herabsetzen. Daher können die bakteriell bedingten Nierenprozesse nicht auf das Grundleiden bezogen, sondern müssen als interkurrierende therapiebedingte Komplikation angesehen werden.

Nieren ohne pathologischen Befund:

In den Fällen 3, 17 und 18 konnten keine pathologischen Nierenveränderungen nachgewiesen werden.

F. Diskussion

Bei dem vorliegenden Untersuchungsmaterial fällt auf, daß immerhin bei 8 der 18 verstorbenen Kinder mit juveniler rheumatoider Arthritis die Nieren amyloidbefallen sind. Die hohe prozentuale renale Amyloidbeteiligung von 44,4 % läßt den Schluß zu, daß bei fatalem Krankheitsverlauf kindliche Nieren für eine Amyloidose disponiert sind.

Die prozentuale renale Amyloidbeteiligung bei dem aus der Literatur zusammengestellten Kollektiv von 121 verstorbenen Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beträgt 23,1 %. Eine Gegenüberstellung der ermittelten Werte der renalen Amyloidbeteiligung bei fatalem Krankheitsverlauf erhärtet den obigen Schluß auf besondere Disposition kindlicher Nieren für Amyloidose bei fatalem Krankheitsverlauf. Im Gegensatz zu postmortalen Untersuchungen wurde bei klinischen Untersuchungen eine Amyloidose wesentlich seltener konstatiert, so daß der Schluß nahe liegt, daß eine Amyloidose vorwiegend bei fatalem Krankheitsverlauf der c.P. auftritt. Schlesinger u. Mitarbeiter, 1961, Smith, Ansell und Bywaters, 1968, Antilla, Laaksonen, 1969, stellten bei vorherrschend klinischen Untersuchungen ihrer großen Zahl von Patienten mit juveniler c.P. eine Amyloidose nur zu einem sehr geringen Prozentsatz fest. Da diese Autoren die Patienten seit ihrer im Kindesalter auftretenden c.P. über viele Jahre - zum Teil bis weit in das Erwachsenenalter hinein - untersucht haben, ist es bei ihren Arbeiten vorab nicht möglich, die Zahl der Fälle des Auftretens von Amyloidose im Kindesalter zu eruieren. Bei einem Kollektiv von 61 Patienten im Alter von 20 bis 65 Jahren fanden Kuhlmann und Mitarbeiter, 1964, eine

Amyloidose bei nierenbiptischen Untersuchungen nur in einem einzigen Fall.

Die unterschiedlichen klinischen und postmortalen Untersuchungsergebnisse der Amyloidbeteiligung sollten jedoch nicht als widersprüchlich angesehen werden, da, wie bereits ausgeführt, eine Amyloidose vornehmlich bei fatalem Krankheitsverlauf aufzutreten scheint.

Klinisch sollte beim Auftreten einer Splenomegalie, Hepatomegalie und ständiger Proteinurie eine Amyloidose bei c.P. stets in Erwägung gezogen werden. Allerdings kann selbst bei dem klinischen Verdacht - wie Smith, Ansell und Bywaters, 1968, feststellen - der Nachweis sehr schwierig sein. Der Nachweis der Amyloidose mit einer Kongorotprobe muß kritisch beurteilt werden, weil aufgrund einer negativen Kongorotprobe eine Amyloidose nicht ausgeschlossen werden kann. So sind in der Literatur Fälle bekannt (Blum, Sohar, 1962), bei denen bei negativer Kongorotprobe gleichzeitig durchgeführte histologische Untersuchungen eine Amyloidose ergaben. Zwar ist die nierenbiptische Untersuchung die sicherste Methode, eine Amyloidose mit Nierenbeteiligung festzustellen. Jedoch zeigen die Untersuchungen von Ennevaara und Martii, 1964, daß eine enge Beziehung zwischen den Ergebnissen bei Nieren- und Rectumbiopsie besteht. Nur in einem einzigen der 8 Amyloidfälle, die aufgrund nierenbiptischen Untersuchung festgestellt wurden, ergab die Rectumbiopsie einen negativen Befund.

Die Untersuchungsergebnisse von Schäfer und Schäfer, 1965, denen es gelang, im humanen Amyloid das Gesamtkomplement und die C₁-Fraktion zum Nachweis zu bringen, sind als hinreichender Beweis dafür anzusehen,

daß dem Amyloid ein Antigen-Antikörperpräzipitat zugrunde liegt. Ob bei der Entwicklung einer Amyloidose neben Glucocorticoiden auch Goldsalze einen Einfluß haben, muß aufgrund der Ergebnisse von Kirkpatrick und Sørensen, 1965, als möglich bezeichnet werden. Bei ihren Untersuchungen war die Zahl der durch Casein induzierten Amyloidfälle bei Mäusen mit Goldtherapie höher als bei einer Kontrollgruppe, die nicht mit Goldsalzen behandelt wurde.

Bei bioptischen Untersuchungen konnten Pollak u. Mitarbeiter, 1963, im Gegensatz zu Lee u. Mitarbeiter, 1965, keinen nephrotoxischen Effekt der Goldsalze feststellen.

Des weiteren fällt bei dem uns vorliegenden Untersuchungsmaterial auf, daß in 9 der 18 Fälle eine interstitielle Nephritis vorlag. Bedenkt man, daß bei der Hälfte der Fälle diese pathologische Nierenveränderung konstatiert wurde, so liegt die Folgerung nahe, daß kindliche Nieren bei einem fatalen Krankheitsverlauf ebenfalls für eine interstitielle Nephritis disponiert sind. Ein Vergleich dieser Feststellung mit den Ergebnissen des in der Literatur zusammengestellten Kollektivs verstorbener Erwachsener ist nicht möglich, weil diese Ergebnisse vornehmlich auf die Feststellung einer Amyloidose sich erstreckt haben.

Schließlich fanden wir in 3 Fällen glomeruläre sklerotische Veränderungen. Ob diese in kausalem Zusammenhang mit der Therapie stehen, ist bei der breiten Palette der Therapie nicht eindeutig festzustellen. Es wird vorgeschlagen, diese Veränderungen als interkurrierenden Prozeß der Grunderkrankung anzusehen.

Da nach dem heutigen Stand unseres Wissens die rheumatoide Arthritis eine Systemerkrankung des Mesoderms ist und die Gefäße mesodermaler Genese sind, ist es möglich, die in zwei Fällen festgestellten nekrotisierenden Gefäßprozesse als Manifestation der Grunderkrankung anzusehen. Da infolge des schweren Krankheitsbildes in diesen beiden Fällen eine Glucocorticoidlangzeittherapie unumgänglich war, ist allerdings die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß die Entwicklung dieser Gefäßveränderungen durch Glucocorticoide beeinflußt wurde.

Im Rahmen einer Sepsis fanden sich in einem Falle hämatogene Nierenabszesse, die eindeutig infolge ihrer bakteriellen Genese nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen.

Gestützt auf die pathologisch-anatomischen Untersuchungen muß bei fatalem Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis im Kindesalter in einem erheblichen Maße mit Nierenkomplikationen gerechnet werden. Dabei kommt der Amyloidose eine erhebliche Bedeutung zu, da, wie Stoeber 1967 feststellt, heute eine Urämie auf der Basis einer Amyloidose neben einer Kardiitis vorwiegend Todesursache bei rheumatoider Arthritis mit Still- oder visceraler Symptomatik bildet.

G. Zusammenfassung

- 1) Bei 18 an den Folgen einer juvenilen rheumatoiden Arthritis verstorbenen Kinder im Alter von $3 \frac{1}{4}$ bis 17 Jahren wurden die Nieren auf etwaige pathologische Veränderungen untersucht. Die Patienten wurden in der Rheumakinderklinik Garmisch unter der Leitung von Frau Professor Dr. Stoeber behandelt.
- 2) Bei 15 der 18 Kinder fanden sich pathologische Nierenveränderungen, die mit den klinisch relevanten Daten konfrontiert wurden.
- 3) 8 mal lag eine renale Amyloidose vor, die in 4 Fällen als Schrumpfniere zum Tode der Kinder führte. 9 mal fand sich eine nichteitrige interstitielle Nephritis, 3 mal lagen glomeruläre sklerotische Veränderungen vor. In 2 Fällen waren die Nierenarterien im Sinne einer Arterio- bzw. Arteriolenekrose verändert. Bei einem Patienten fanden sich im Rahmen einer Sepsis hämatogene Nierenabszesse. In einem Fall bestand eine Hydronephrose bei Nephrolothiasis.
- 4) Der Amyloidbefall dieser 18 Kinder liegt in seiner prozentualen Häufigkeit bei ($44,4\%$)
- 5) Bei unseren Fällen konnte eine eindeutige Abhängigkeit des Amyloidbefalls von der Dauer der Erkrankung festgestellt werden.
- 6) Die nekrotisierenden Gefäßprozesse können als Mani-

festationen der Grundkrankheit, nämlich der rheumatischen Arthritis, am mesodermalen Gewebe diskutiert werden.

- 7) Die interstitiellen Nephritiden werden auf die interkurrierenden Erkrankungen der langfristig schwer kranken Patienten und vielleicht auch auf Einflüsse der Therapie zurückgeführt. Sie gehören nicht zum Bild der c.P.
- 8) Gestützt auf die pathologisch-anatomischen Untersuchungen muß somit bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis in einem hohen Prozentsatz mit Nierenkomplikationen gerechnet werden.

H A n h a n g
=====

Literatur

- Allander, E., Bucht, H. Renal function in rheumatoid
Lövgren, O. and Wehle, B. arthritis.
Acta rheum. scand. 9; 116-121
(1963)
- Antilla, R. and Renal disease in juvenile
Laaksonen, A. rheumatoid arthritis.
Acta rheum. scand. 15; 99-111
(1969)
- Armstrong, J.R. A fatal case of Still's disease
 complicating by amyloidosis.
Brit.med.J. 2; 1261 (1951)
- Auquier, L., Paolaggi, Etude analytique de 108
J.B. et Boasson, M. observations de rhumatisme
 chronique de l'enfant.
Bull. Soc. méd.Hôp. (Paris)
118; 773-784 (1967)
- Baggenstoss, A.H., and Visceral lesions associated
Rosenberg, E.F. with chronic infectious
 (rheumatoid) arthritis.
Arch. Path. (Chicago)
35; 503 - 516 (1943)
- Ball, J. Rheumatoid arthritis and
 polyarteriitis nodosa.
Ann. rheum. Dis. 13; 277-290
(1954)

- Bayles, T.B., Corson, J.M., and Holdsworth, D.E. Renal amyloidosis in rheumatoid arthritis and related disorders. *Minerva med.* 1; 110-114 (1961)
- Bennett, G.A. Comparison of the pathology of rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *Ann. intern. Med.* 19; 111-113 (1943)
- Bestetti, A., Pirani, C.L. and Catchpole, H.R. Studies on experimental amyloidosis. *Arthr. and Rheum.* 1; 274-275 (1958)
- Blum, A., and Sohar E. The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures. *Lancet* 1; 721-723 (1962)
- Brun, C., Olsen, T.S., Raaschau, T., and Sørensen, A.W.S. Renal biopsy in rheumatoid arthritis. *Nephron* 2; 65-81 (1965)
- Bulger, R.J., Healey, L.A. and Polinsky, P. Renal abnormalities in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 27; 339-344 (1968)
- Bywaters, E.G.L. Peripheral vascular obstructions in rheumatoid arthritis and relationship to other vascular lesions. *Ann. rheum. Dis.* 16; 84-103 (1957)
- Clausen, E. and Pederson, J. Necrosis of the renal papillae in rheumatoid arthritis. *Acta med. scand.* 170; 631-633 (1961)

- Cobb, S., Anderson F. and Bauer, W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. New England J. Med. 249; 553-556 (1953)
- Coss J.A., and Boots, R.H. Juvenile rheumatoid arthritis; a study of 56 cases with a note on skeletal changes. J. Pediat. 29; 143-156 (1946)
- Cruickshank, B. The arteriitis of rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis. 13; 136-146 (1954)
- Edström, G., and Gedda, P.O. Clinic and prognosis of rheumatoid arthritis in children. Acta rheum. scand. 3; 129-153 (1957)
- Ennevaara, K., and Marlii, O. Rheumatoid arthritis with amyloidosis. Ann. rheum. Dis. 23; 131-138 (1964)
- Fassbender, H.G. Die Bedeutung visceraler Prozesse für Pathogenese und Nosologie der primär chronischen Polyarthrititis. Frankfurt.Z.Path. 76; 243-269 (1967)
- Fearnley, G.R., and Lackner, R. Amyloidosis in rheumatoid arthritis and significance of unexplained albuminuria. A report of eight cases. Brit.med.J. 1; 1129-1132 (1955)

- Fingermann, D.L., and Andrus, F.C. Visceral lesions associated with rheumatoid arthritis.
Ann. rheum. Dis. 2; 168-181 (1943)
- Gardner, D.L. Amyloidosis in rheumatoid arthritis treated with hormones.
Ann. rheum. Dis. 21; 298-299 (1962)
- Gedda, P. On amyloidosis and other causes of death in rheumatoid arthritis.
Acta med. scand. 150; 443-452 (1955)
- Imrie, A.H., and Aitkenhead, A.C. Amyloidose complicating Still's disease
Lancet, 2; 421-422 (1939)
- James, J.A., and Bolton, F.B. Amyloidosis in Still's disease.
Ann. rheum. Dis. 10; 250-254 (1951)
- Johnson, R.L., Smith, C.J., Holt, G.W., Lubchenco, A., and Valentine, E. Steroid therapy and vascular lesions in rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum. 2; 224-249 (1959)
- Kelsey, W.M. Rheumatoid disease in juvenile patients.
J. Pediat, 59; 227-233 (1961)
- Kirkpatrick, J.B., and Sørensen, G.D. Experimental amyloidosis IV. Effect of colloidal gold on the development of amyloidosis.
Exp. molec. Path. 4; 627-636 (1965)

- Kuhlmann, H., Eger, W. and Stöckle, R. Nierenbiopsische Untersuchungen zur Frage der sekundären Amyloidose bei primär chronischer Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch. 23; 341-356 (1964)
- Lawson, A.A.H., and Maclean, N. Renal disease and drug therapy in rheumatoid arthritis.
Ann. rheum. Dis. 25; 441-449 (1966)
- Lee, J.C., Dushkin, M., Eyring, E.J., Englemann, E.P., and Hopper, J. Renal lesions associated with gold therapy; light and electron microscopic studies.
Arthr. and Rheum. 8; 1-13 (1965)
- Lindbjerg, J.F. Juvenile rheumatoid arthritis. A follow up of 75 cases.
Arch. Dis. Childh. 39; 576-583 (1964)
- Loeschke, H. Vorstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid aufgrund von serologischen Versuchen.
Beitr. path. Anat. 77; 231-236 (1927)
- Missen, G.A.K. and Taylor, J.D. Amyloidosis in rheumatoid arthritis.
J. Path. Bact. 71; 179-192 (1956)
- Movat, A.G., Mothersall, T.E., and Gould, J.C. Urinary tract infection in patients with rheumatoid arthritis.
Ann. rheum. Dis. 29; 143-148 (1970)

- Parkins, R.A., and
Bywaters, E.G.L. Regression of amyloidosis
secondary to rheumatoid arthri-
tis.
Brit. med. J. 1;536-540 (1959)
- Paulsen, F. Pharmacological and clinical
results with ACTH in 112 cases.
Acta endocr.(Kobenhavn) 5;
292-326 (1950)
- Pollak, V.E., Pirani,
C.L., Steck, J.E.,
and Kark, R.M. Kidney in rheumatoid arthritis;
studies by renal biopsy.
Arthr. and Rheum. 5; 1-9 (1962)
- Portis, R.B. Pathology of chronic arthritis
of children (Still's disease)
Amer.J.Dis. Childh. 55;
1000-1017 (1938)
- Raszeja-Wanic, B.,
and Jasinski, K. O nerczycy skrobiowatey
Przebiegu goscca pierwotnie
przewleklego.
Pol.Arch.med.wewnnet, 27; 75-81
(1957)
- Rich, A.R. Hypertensity in disease with
especial reference to peri-
arteriitis nodosa, rheumatic
fever, disseminated lupus
erythematosus and rheumatoid
arthritis.
Harvey Lect. 42;106-147
(1946-47)

- Rostropowicz-Denisiewicz, K., Wagner, T., Malyk, E. Skrobiawica nerek w przebiegu Goscca przewleklego postepujacego u dzieci.
Pediat.Pol.40; 1361-1367 (1965)
- Schäfer, H.E. und Schäfer, A. Diagnose und Immunpathogenese der humanen sekundären Amyloidose
Med.Welt, 26; 1421-1428 (1965)
- Schlesinger, B.E., Forsyth, C.C., White, R.H.R., Smellie, J.M., and Stroud, C.E. Observations on the clinical course and treatment of one hundred cases of Still's disease.
Arch. Dis.Childh. 26; 65-76 (1961)
- Schmid, F.R. Cooper, N.S., Ziff, M., and McEwen, C. Arteriitis in rheumatoid arthritis.
Amer.J.Med. 20; 56-83 (1961)
- Schulze-Rhonhof, J., und Kölle, G. Die Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis im Kindesalter mit Phenylbutazon.
Z. Rheumaforsch., 23; 109-115 (1964)
- Sinclair, R.J.G., and Cruickshank, B. A clinical and pathological study of sixteen cases of rheumatoid arthritis with extensive visceral involvement.
Quart.J.Med. 25; 313-332 (1956)
- Slocumb, C.H.H., Polley, H.F., Ward, L.E., and Hench, P.S. Diagnosis, treatment and prevention of chronic hypercortisonism in patients with rheumatoid arthritis.
Ann. intern.Med. 46; 86-101 (1957)

- Smith, M.E., Ansell, B.M., Mortality and prognosis
and Bywaters, E.G.L. related to the amyloidosis of
Still's disease.
Ann.rheum.Dis.27; 137-145
(1968)
- Sørensen, A.W.S. Investigations of the kidney
function in rheumatoid
arthritis.
Acta rheum.scand. 6; 115-126
(1960)
- Sørensen, A.W.S. Phenacetin consumption in
relation to 24 hour endogenous
creatinine clearance.
Scand.J.clin.lab.Invest. 13;
337-340 (1961)
- Sørensen, A.W.S. The kidney function in re-
lation to drug consumption in
patients with rheumatoid
arthritis.
Acta rheum.scand. 2; 122-140
(1963)
- Stoeber, E. Chronische Polyarthritits
(rheumatoide Arthritis) und
M.Still im Kindesalter
M.kurse für die ärztl. Fort-
bild., 7; 336-339 (1966)
- Teilum, G. Cortisone-ascorbic acid in-
teraction and the pathoge-
nesis of amyloidosis mecha-
nism of action of cortisone
on mesenchymal tissue.
Ann.rheum.Dis.11; 119-135
(1952)

- Teilum, G. Lindahl, A. Frequency and significance of amyloid changes in rheumatoid arthritis.
Acta med.scand. 149; 449-455 (1954)
- Terbrüggen, A. Über zwei Formenkreise der allgemeinen typischen Amyloidose.
Z.bl.Allg.Path. 83; 64 (1945)
- Terbrüggen, A. Zwei Grundformen der allgemeinen Amyloidose mit besonderer Berücksichtigung der Amyloidniere und Nephrose.
Virchows.Arch.path.Anat., 315; 250-308 (1948)
- Unger, P.N., Zuckerbrod, M., Beck, G.J., and Steele, J.U. Amyloidosis in rheumatoid arthritis. A report of ten cases.
Amer.J.med.Sci. 216; 51-56 (1948)
- Waalder, E. The visceral lesions in rheumatoid arthritis.
Acta rheum.scand. 13; 20-41 (1967)
- Wassilev, Jv. On amyloid nephrosis in rheumatoid arthritis.
Folia med. Plovdic, 8; 53-56 (1966)

Young, D. and Schwedel, J.B. The heart in rheumatoid arthritis. A study of thirty-eight autopsy cases.

Amer.Heart J. 28; 1-23 (1944)

I. Lebenslauf:

Am 21.8.1945 wurde ich als zweites Kind des Dr. jur. Gustav Rapp und seiner Ehefrau Emilie geb. Hering in Karlsruhe (Baden) geboren. Infolge Versetzung meines Vaters verzog die Familie im Jahre 1950 nach Münster, wo ich im Jahre 1951 eingeschult wurde.

1956 trat ich in die Sexta des Konrad-Schlaun-Gymnasiums in Münster ein; in diesem Gymnasium bestand ich 1966 mein Abitur.

1967 begann ich das Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Im Sommersemester 1968 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1969 das Physikum jeweils mit der Gesamtnote sehr gut.

Aufgrund meiner bisherigen Prüfungen wurde ich von der Universität Münster für die Studienstiftung des Deutschen Volkes vorgeschlagen. Im Sommersemester 1972 wurde ich in die Studienstiftung aufgenommen.

Ich studiere nun im 6. klinischen Semester Medizin an der Wilhelms-Universität Münster und beabsichtige, mein Staatsexamen bis zum Ende des Jahres 1973 an der Universität Münster abzulegen.

